

THESIS

MÜNICH

1968

ÜBER DIE FÄHIGKEIT VON PFLANZENEXTRAKTEN,  
OXYTOCIN ZU INAKTIVIEREN UND DIE  
KONTRAKTILITÄT DER GEBÄRMUTTER  
ZU BEEINFLUSSEN

Hans Christof L Tabor

LANE MEDICAL LIBRARY  
STANFORD UNIVERSITY  
MEDICAL CENTER  
STANFORD, CALIF. 94305



AUS DER II. FRAUENKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. R. Fikentscher

---

ÜBER DIE FÄHIGKEIT VON PFLANZENEXTRAKTEN,  
OXYTOCIN ZU INAKTIVIEREN UND DIE  
KONTRAKTILITÄT DER GEBÄRMUTTER  
ZU BEEINFLUSSEN

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin  
verfaßt und  
einer Hohen Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Hans Christof Tabor  
aus Schermau/Dingolfing

München 1968

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

|              |                          |
|--------------|--------------------------|
| Referent:    | Prof. Dr. K. SEMM        |
| Korreferent: | Prof. Dr. R. FIKENTSCHER |
| Dekan:       | Prof. Dr. F. HOLLE       |

Tag der mündlichen Prüfung: 23.1.1968

# INHALTSVERZEICHNIS

## TEIL I: DER ENZYMATISCHE ABBAU DES HYPOPHYSEN- HINTERLAPPENHORMON OXYTOCIN UNTER BE- SONDERER BERÜCKSICHTIGUNG EINER IM PFLANZENREICH VORKOMMENDEN OXYTOCINASE

### Vorbemerkungen über das Hypophysenhinterlappen-Hormon Oxytocin:

|                                                           |   |
|-----------------------------------------------------------|---|
| 1. Geschichtliches                                        | 7 |
| 2. Bildungsstätte des Oxytocin im menschlichen Organismus | 7 |
| 3. Chemie des Oxytocin                                    | 8 |
| 4. Geburtshilfliche Bedeutung des Oxytocin                | 8 |

### Oxytocinabbauende Fermente

|                                                                                          |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Vorkommen                                                                                | 9  |
| Bildungsstätte der Serum-Oxytocinase                                                     | 10 |
| Chemie der Serum-Oxytocinase und ihre Abgrenzung gegen die<br>Gewebs-Oxytocinasen        | 11 |
| Klinische Bedeutung der Serum-Oxytocinase                                                | 12 |
| Geburtshilfliche Bedeutung der Serum-Oxytocinase                                         | 12 |
| Vorkommen von oxytocinabbauenden Fermenten im Pflanzen-<br>reich (mit eigenen Versuchen) | 12 |

### Experimenteller Teil:

|                                                                                        |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------|----|
| A. Herstellung eines Extraktes aus Trockenfrüchten                                     | 14 |
| B. Herstellung eines Extraktes aus grünen Blättern und sehr<br>wasserhaltigen Früchten | 14 |
| C. Chemische Bestimmungsmethode der Oxytocinase                                        | 14 |
| Zusammenstellung der Pflanzen, die auf ihre Enzym-<br>aktivität geprüft wurden         | 16 |

## TEIL II: UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE FÄHIGKEIT VON PFLANZENEXTRAKTEN, ÄTHERISCHEN ÖLEN, PHYTINSÄURE U. A. DIE RHYTHMISCHEN KON- TRAKTIONEN EINES DURCH OXYTOCIN ERREG- TEN RATTENUTERUS ZU UNTERBRECHEN

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Vorbemerkungen über die Elektrophysiologischen Vorgänge<br>bei der Muskelkontraktion bzw. Erschlaffung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 20 |
| Methodisches                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 20 |
| 1. Die Wirkung von Pflanzenextrakten auf den isolierten Ratten-<br>uterus (mit eigenen Versuchen)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | 22 |
| <p><i>Pisum sativum</i> (S. 24), <i>Carum carvi</i> (S. 24), <i>Sinapis nigra</i><br/>(S. 25), <i>Musa paradisiaca</i> (S. 25), <i>Coffea arabicum</i> (S. 26),<br/><i>Solanum tuberosum</i> (Knolle, grüne Frucht, Keime) (S. 26),<br/><i>Lupinus angustifolius</i> (S. 27), <i>Mentha piperita</i> (S. 27), <i>Thy-<br/>mus vulgaris</i> (S. 28), <i>Absinthum vulgare</i> (S. 28), <i>Dahlia<br/>variabilis</i> (S. 29), <i>Avena sativa</i> (S. 29), <i>Zea Mays</i> (S. 29),<br/><i>Helianthus annuus</i> (S. 29), <i>Hordeum sativum</i> (S. 29), <i>Brassica<br/>Napus</i> (S. 29), <i>Beta vulgaris</i> (S. 30).</p> |    |
| 2. Die uterotrope Wirkung von Alkaloiden                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 30 |
| 3. Die Spasmolytischen Eigenschaften von ätherischen Ölen<br>untersucht am isolierten Rattenuterus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | 31 |
| <p><i>Thymosl</i> (S. 31), <i>Menthol</i> (S. 32), <i>Carvon</i> (S. 34), <i>Pulegon</i><br/>(S. 35), <i>Thujon</i> (S. 37), <i>Cineol</i> (S. 40), <i>Oleum Geranii</i> (S. 42),<br/><i>Oleum Citronelli</i> (S. 44), <i>Borneol</i> (S. 45), <i>Campher</i> (S. 45).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |    |
| 4. Die spasmolytische Wirkung von Äthylalkohol, Äthyläther<br>und Aceton auf den Rattenuterus                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 47 |
| 5. Die uterotrope Wirkung der Phytinsäure (mit eigenen Ver-<br>suchen)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | 49 |
| Vorbemerkung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |    |
| Chemische Eigenschaften                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 49 |

|                                                                                                                   |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Vorkommen                                                                                                         | 51 |
| Pharmakologische Wirkung                                                                                          | 53 |
| Methodisches:                                                                                                     |    |
| Wirkung der Phytinsäure auf den isolierten Ratten-<br>uterus                                                      | 54 |
| Wirkung der Phytinsäure auf den Rattenuterus in situ                                                              | 56 |
| 6. Die Wirkung synthetischer Spasmolytica auf den isolierten<br>Rattenuterus (mit eigenen Versuchen)              | 58 |
| Erantin <sup>R</sup> , Monzal <sup>R</sup> , Escorpal <sup>R</sup> , Dolantin <sup>R</sup> , Librium <sup>R</sup> |    |
| ZUSAMMENFASSUNG                                                                                                   | 68 |
| LITERATURVERZEICHNIS                                                                                              | 71 |



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA40153307\\_0078](https://archive.org/details/IA40153307_0078)

## I

# DER ENZYMATISCHE ABBAU DES HYPOPHYSEN-HINTERLAPPENHORMON OXYTOCIN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG EINER IM PFLANZENREICH VORKOMMENDEN OXYTOCINASE

## VORBEMERKUNGEN ÜBER DAS HYPOPHYSENHINTERLAPPEN-HORMON OXYTOCIN

### 1. Geschichtliches

Die Humanmedizin bedient sich schon seit langem therapeutisch des uterotropen Hormons des Hypophysenhinterlappens. Im Corpus Hippocratum (Lehrsprüche, Aph. 50) wird schon zum Aufhalten starker Menstrualblutungen auf das Ansetzen eines Schröpfkopfes auf die Brustwarzen hingewiesen. FRIEDRICHS (20) hat 1839 zur Einleitung von Frühgeburten zur Behandlung der Brüste mit Senfwickeln geraten. Diese Methode wurde in Variationen oftmals beschrieben (SCANZONI (52) 1854, GERMANN und LANGHEINRICH (21) 1854, H. W. FREUD (18) 1891, MOLLATH (46) 1891, POLANO (48) 1908). LORAND und ASBOT (42) konnten 1952 erstmals die durch Reizung der Mamillen auf dem Weg der reflektorischen Hypophysenhinterlappen-Hormonausschüttung ausgelösten Uteruskontraktionen tokographisch aufzeichnen. Während man also früher eine direkte nervöse Verbindung von der Mamille zum genitosacralen Nervensystem für möglich und wahrscheinlich hielt, wurde erst in unserem Jahrhundert der Umweg über die Hypophyse und somit die neuro-humorale Bahn entdeckt. Zunächst war es 1906 DALE (12), der die starke Uteruswirksamkeit eines Hypophysenhinterlappen-Extraktes beobachtete. Diese Beobachtung wurde dann von KEHRER (33) (1907) in der klassisch gewordenen MAGNUS-KEHRERschen Versuchsanordnung bestätigt und weiter untersucht.

### 2. Bildungsstätte des Oxytocin im menschlichen Organismus

In der allgemeinen Nomenklatur bezeichnet man das Oxytocin und Vasopressin als "die Hypophysenhinterlappenhormone". Nachdem pharmakologisch nachgewiesen wurde, daß die Hormone, Vasopressin und Oxytocin ausschließlich in den Neurosekret enthaltenden Zwischenhirnpartien (Nuclei supraoptici et paraventriculares, Tractus supraoptico-hypo-

physeus und Hypophysenhinterlappen) vorhanden sind, nicht aber in ihrer sekretfreien Umgebung, schlossen die Autoren hieraus, daß die Bildungsstätte dieser Hormone nicht die Hypophyse, sondern der Hypothalamus ist.

### 3. Chemie des Oxytocin

Schon 1919 teilte DUDLEY (13) mit, daß die oxytocische und vasopressorische Wirkung des Hypophysenhinterlappen-Extraktes auf zwei chemisch differente Stoffe zurückzuführen sei.

Die Summenformel für das Oxytocin stellte die Schule DU VIGNEAUD (72) (1953) auf. Das Molekulargewicht beträgt 1010. Die Strukturformel des Oxytocin wurde in Europa und Amerika gleichzeitig bekanntgegeben. 1953 waren es in Europa TUPPY (72) und TUPPY und MICHL (Wien) (69), in Amerika DU VIGNEAUD, RESSLER und TRIPPETT (67) welche das Oxytocin als Oktapeptid deklarierten, bestehend aus einem zyklischen Pentapeptid (Cystin, Tyrosin, Isoleucin, Glutamin und Asparagin) und einem linearen Tripeptid (Prolin, Leucin und Glydinamid).

### 4. Die geburtshilfliche Bedeutung des Oxytocin

Kurz nach der pharmakologischen Entdeckung der Uteruswirksamkeit eines Hypophysenhinterlappen-Extraktes wird erstmals über die Verwendung des Gesamtextraktes in der Geburtshilfe berichtet. Es wurde festgestellt, daß beim postpartalen Uterus das Pituitrin dem schon lange bekannten Ergotin in etwa äquivalent ist und letzteres in Bezug auf Stärke der Kontraktion bisweilen übertraf. Besonders FOGES und HOFSTÄTTER (17) studierten die Wirkung bei eröffneter Bauchhöhle und beobachteten, daß sich der Uterus -nach Injektion des Mittels bei einer Sectio caesarea- "zu einer harten Kugel zusammenzog". In der Folgezeit fanden Hypophysenhinterlappen-Extrakte allgemein Eingang in die klassische Geburtshilfe. Eine Wehenauslösung durch Oxytocin ist immer möglich, doch führt eine sehr kleine Oxytocin-Gabe in vielen Fällen zu einer starken, bleibenden Wehentätigkeit, während große Gaben bei anderen Fällen nur vereinzelte Wehen auslösen. Es ist somit durchaus möglich, daß das Oxytocin ein spezifisches Wehen-Hormon ist, für seine wehenauslösende Wirkung jedoch die Möglichkeit haben muß, am Uterusmuskel über längere Zeit selbst angreifen zu können. Da mit Zunahme des Schwangerschaftsalters ein spezifisches Ferment im Blut des mütterlichen Organismus stetig zunimmt, das in der Lage ist, Oxytocin biologisch zu inaktivieren, ist es möglich, daß dieses Ferment

für die verschiedene Ansprechbarkeit des Uterusmuskels auf Oxytocin verantwortlich ist. Es muß also nicht allein der Uterusmuskel "für die Wehentätigkeit sensibilisiert" sein, wie bisher allgemein angenommen wurde, sondern es muß auch die Möglichkeit bestehen, daß das wehen-auslösende Hormon auf dem Blutwege von der Hypophyse in noch biologisch aktiver Konzentration bis zur Muskelzelle gelangt (SEMM (61), 1958).

### Oxytocinabbauende Fermente

Bei seinen Versuchen am isolierten Rattenuterus, Oxytocin im Serum nachzuweisen, versetzte FEKETE 1932 Schwangerenserum der letzten Monate mit Hypophysenhinterlappen-Extrakt und stellte fest, daß nach 15-stündiger Inkubation dieses Gemisch seine oxytocische Wirkung verloren hatte.

WERLE und EFEKEMANN (77) (1941) fanden, daß bald nach dem Eintritt einer Schwangerschaft im Blut der Schwangeren ein oxytocinabbauendes Prinzip auftritt, das nicht in den fetalen Kreislauf übertritt. Seine Aktivität nimmt mit fortschreitender Schwangerschaft stetig zu und besitzt zur Zeit der Geburt seinen höchsten Wert (SEMM und BERNHARD (64) (1963). 3-4 Wochen post partum verschwindet das Ferment wieder völlig aus dem Blut. Dieses auf Grund seines chemischen Verhaltens als Ferment charakterisierte oxytocinabbauende Prinzip wurde Oxytocinase genannt. Da später noch weitere oxytocinabbauende Prinzipie in Geweben gefunden wurden, spricht man jetzt besser von Serum-Oxytocinase. Diese konnte bisher nur im Serum von graviden Primaten erster Ordnung mit einer Placenta haemochorialis olliformis nachgewiesen werden. Im Serum trächtiger Säugetiere wie Pferde, Kühe, Schweine, Hunde, Katzen, Meerschweinchen und Kaninchen fehlt sie, jedoch konnte sie im Serum eines trächtigen *Pitheceus Rhesus* nachgewiesen werden.

PAGE (1943) fand auch in den Erythrozyten ein oxytocinabbauendes Prinzip. Diese Erythrozyten-Oxytocinase konnte aber auf Grund ihres chemischen Verhaltens 1954 von WERLE und MAYER (80), und von WERLE und SEMM (82) als nicht identisch gegen die Serum-Oxytocinase abgegrenzt werden. Die Oxytocinase der Erythrozyten ist nicht an das Stroma gebunden, sondern im Zellplasma frei gelöst. Die Erythrozyten-Oxytocinase ist nachweisbar im Blut von Männern und nichtschwangeren und schwangeren Frauen, weiterhin im Blut der menschlichen und tierischen Feten, sowie in den Erythrozyten aller Säugetiere. Zwischen Männern und nichtschwangeren und schwangeren Frauen bestehen bezüglich der Oxytocinase-Aktivität der Erythrozyten keine kennzeichnenden Unterschiede; desgleichen nicht zwischen nichtträchtigen und

trächtigen Meerschweinchen. Das Verhältnis der Oxytocinase-Aktivität von 1 ml Serum einer Schwangeren Mens 9 zu 1 ml Erythrozyten-Hämolysat verhält sich ungefähr wie 1:2.

FRIED und WÜST (19) konnten 1954 aus Schweineovarien ein oxytocinabbauendes Prinzip extrahieren und mit Äther-Alkohol reinigen und anreichern. Es unterscheidet sich jedoch chemisch von der Serum- und Erythrozyten-Oxytocinase. WERLE und SEMM (82) - nach SEMM und WIENDL (65) (1962) fanden weitere oxytocinabbauende Fähigkeiten in Extrakten von Pankreas und Leber, WERLE und MAIER (80 - 1954) ein ähnliches Prinzip im laktierenden Kuheuter. Bei all diesen Abbauf fermenten handelt es sich aber im Bezug auf die Serum-Oxytocinase um unspezifische Gewebspolypeptidasen, die biochemisch mit der von WERLE und SEMM (81) (1955) als Metallprotein charakterisierten Serum-Oxytocinase Schwangerer nicht identisch sind.

Zusammenfassend ist zu erklären, daß nur im Serum der schwangeren Frau, und zwar nur der des Menschen und des Menschenaffen eine Serum-Oxytocinase erscheint. Dieses Ferment ist demnach für die Primaten erster Ordnung schwangerschaftsspezifisch.

#### Zur Frage der Bildungsstätte der Serum-Oxytocinase

Naheliegend war der Gedanke, die Bildungsstätte in der Placenta zu suchen. WERLE und Mitarbeiter (79, 80) nahmen daher die Bildungsstätte in der Placenta an und PAGE hielt hierin besonders den syncytialen Trophoblasten für besonders geeignet.

Die Vermutung des placentaren Ursprungs der Serum-Oxytocinase wurde durch Untersuchungen von pathologischem Placenta-Material (Blasenmole) (SEMM, (66) 1958) erhärtet. In vier von fünf untersuchten Fällen von Blasenmole war der Serum-Oxytocinase-Spiegel entsprechend dem Schwangerschaftsalter gegenüber der Norm stets erniedrigt. Bei der Untersuchung des Blasenmolen-Gewebes konnte einwandfrei das Vorhandensein von Serum- und Gewebe-Oxytocinasen nachgewiesen werden. Während der seröse Bläscheninhalt nur spezifische Serum-Oxytocinase enthielt (in einem Fall den 3-fachen Wert des dazugehörigen Blutserums), konnten im hochgradig gewucherten syncytialen Gewebe -durch Hemmung der Serum-Oxytocinase mit dem Metall-Komplexbildner Idranal- beide Fermentsysteme nachgewiesen werden. Die Bildung der schwangerschaftsspezifischen Serum-Oxytocinase im syncytialen Trophoblasten der Placenta ist somit experimentell sehr wahrscheinlich gemacht.

## Die Chemie der Serum-Oxytocinase und ihre Abgrenzung gegen die Gewebe-Oxytocinasen

WERLE, HEVELKE und BUTHMANN (79) teilen 1941 in ihren Untersuchungen mit, daß es sich bei dem im Schwangerenblut vorkommenden oxytocinabbauenden Prinzip um ein hochmolekulares und thermolabiles Ferment handelt, das ein stark ausgeprägtes Wirkungsoptimum zwischen pH 6,5 und 7,5 hat. Seine Aktivität nimmt mit steigender Reaktionstemperatur zu. Kochen zerstört das Ferment rasch, während es bei 57°C nur langsam inaktiviert wird. Unter sterilen Bedingungen und bei 10°C ist das Ferment unverändert monatelang haltbar. 24- bis 60-stündige Dialyse gegen fließendes Wasser zerstört die Oxytocinase nicht. Trocknet man das Schwangerenserum mit Aceton und Äther, so ist im wiederaufgelösten Substrat keine Fermentaktivität mehr nachweisbar; durch Zugabe von Cystein oder Gluthation wird sie jedoch reaktiviert. Ascorbinsäure und Blausäure sind dabei unwirksam. Jedoch erlangt auch Nichtschwangerenserum und Serum von Männern durch Zugabe von Cystein und Gluthation eine Oxytocinase-Aktivität gleich dem Schwangerenserum. Somit wäre das Trägerprotein stets im Blutserum vorhanden. Diese Vorstufe wurde auch im Tierblut, ebenso in der Frauenmilch nachgewiesen. Als Hemmkörper kommen nicht in Betracht: Blausäure, Na-Pyrophosphat, Quecksilberchlorid, Semicarbacid, Schwefelwasserstoff, Mangan, Kobalt, Magnesium und der Trypsinhemmkörper aus Eiklar. Daraus resultiert, daß die Serum-Oxytocinase mit keinem bisher bekannten proteolytischen Ferment identisch ist.

Die weiteren chemischen Aufklärungsarbeiten wurden von WERLE und SEMM (82) (1956) durchgeführt: Da schon durch die Dialysen-Versuche die Serum-Oxytocinase als ein hochmolekularer Körper bekannt war, versuchte man sie in die Albumin- oder Globulin-Reihe einzuordnen. Die elektrophoretischen Arbeiten bestätigen diese Annahme. Das Ferment liegt in dem elektrophoretisch sehr schmalen Trennungsbereich zwischen Albumin- und  $\alpha_1$ -Globulinstrom.

TUPPY (78) und DU VIGNEAUD (77) deklarierten 1953 das Oxytocin als ein zyclisch gebautes Octapeptid. Demzufolge lag die Vermutung nahe, bei der Oxytocinase handle es sich um eine Peptidase. Nach Untersuchungen von E. L. SMITH (76) (1951) sind Peptidasen spezifische Proteine, die meist in Verbindung mit 2-wertigen Metallen wirksam sind. Die Serum-Oxytocinase kann durch Metallkomplexbildner, die mit 2-wertigen Metallen Komplexe bilden, inaktiviert werden. Im Gegensatz dazu sind die Gewebe-Oxytocinasen durch Metallkomplexbildner nicht inaktivierbar. Damit ist ein sicheres Unterscheidungsmerkmal zwischen unspezifischen Proteasen und der schwangerschaftsspezifischen Peptidase gegeben.

Die Serum-Oxytocinase wird auch in ihrer Aktivität gehemmt, wenn

einem normalen Abbausatz Fremdserum zugesetzt wird. Die Hemmung beträgt durchschnittlich 25 %. Mit steigender Fremdserum-Menge ist die Hemmwirkung nicht zu verstärken.

Im fermentativen Abbaumechanismus besteht zwischen der Serum-Oxytocinase und den Gewebe-Oxytocinasen ebenfalls ein Unterschied. Offenbar greifen diese Fermente das Octapeptid an verschiedenen Reaktionsgruppen an.

### Die klinische Bedeutung der Serum-Oxytocinase

Im Vordergrund der klinischen Bedeutung der Serum-Oxytocinase steht die Tatsache, daß das Ferment konstant im Blut gesunder Schwangerer erscheint. Es ist "schwangerschaftsspezifisch" (SEMM (54)).

Bei einer gestörten Schwangerschaft im Sinne eines Abortus werden meist von der Norm abweichende Werte gefunden. Zumeist sind diese Werte tiefer als dies für das Alter der Gravidität der Fall sein müßte. Bei Fällen von intrauterinem Fruchttod erhöht sich der Serum-Oxytocinase-Spiegel nach dem Absterben der Frucht nicht mehr. Das Ferment verschwindet jedoch erst aus dem Blut der Schwangeren, nachdem die tote Frucht ausgeräumt wurde (SEMM (63)).

### Die geburtshilfliche Bedeutung der Serum-Oxytocinase

Zum Zeitpunkt der Geburt hat dieses Ferment seine höchste Konzentration im Blut, d.h. es besitzt die höchste Fähigkeit Oxytocin abzubauen. Der komplizierte Geburtsmechanismus beim aufrecht gehenden Primaten macht diesen Schutzmechanismus, den die Oxytocinase letztlich darstellt, notwendig und erklärt die Gegenwart hoher Konzentrationen im Moment der Geburt.

Der koordinierte und somit physiologische Ablauf einer Geburt und ihrer postpartalen Phase unterliegen dem Einfluß und Zustand eines Oxytocin-Oxytocinase-Haushaltes.

### Vorkommen von oxytocinabbauenden Fermenten im Pflanzenreich

Wie oben ausgeführt wurde, unterscheidet man Gewebs-Oxytocinasen, die in Erythrocyten, Ovarien, Uterus, Leber und Gehirn nachgewiesen werden können und eine 3.4.1.-Serum-Oxytocinase, die nur bei der schwangeren Frau vorkommt.

SEMM (59, 70) gelang es 1962, in Extrakten verschiedener Pflanzen ein oxytocinabbauendes Prinzip nachzuweisen.

Diese Phyto-Oxytocinase ist der Serum-Oxytocinase ähnlich. Bei 57°C verliert sie allmählich ihre Aktivität. Beim Kochen wird das Enzym zerstört. Außerdem zeigt das Ferment eine sehr starke Abhängigkeit vom pH-Wert. Das Enzym ist nicht dialysierbar und kann durch Zugabe eines Chelatbildners wie Dinatrium-dihydrogen-äthylendiamintetraacetat in seiner Aktivität gehemmt werden. Beim Fällen des Pflanzenextraktes mit Äther und Aceton geht die Phyto-Oxytocinase völlig in den Acetonniederschlag über. Alkohol zerstört das Ferment. Der Abbau des Oxytocin ist eine Reaktion erster Ordnung. Das Ferment wird an Aktivkohle und Aluminiumoxyd adsorbiert. Die Phyto-Oxytocinase ist auch in Gegenwart von menschlichem Serum wirksam.

Die Fermentaktivität war bei dem von mir untersuchten Pflanzenmaterial außerordentlich unterschiedlich. Dabei fiel auf, daß die Phyto-Oxytocinase hauptsächlich in den Samen und Früchten vorkommt. Eine Erklärung dafür mag sein, daß gerade in den Samen meist ein neutrales bzw. leicht alkalisches Milieu anzutreffen ist.

Hierzu zwei Beispiele:

### 1. Beispiel

Ein Extrakt, das aus dem Fruchtfleisch von PIRUS MALUS angefertigt wurde, zeigte nahezu keine Fermentaktivität. Der pH-Wert dieses Extraktes betrug 3,7. Der Gehalt an Phyto-Oxytocinase der Schale war ebenso verschwindend gering (pH 4,2). Nun wurde ein Extrakt aus den Kernen von PIRUS MALUS gewonnen. Der pH-Wert betrug hier 6,4. Die Enzymaktivität war in diesem Fall groß (s. Tab.1 Nr.6, 7, 8).

### 2. Beispiel

Aus den Kernen einer Zitrone wurde ein Extrakt gewonnen. Der pH-Wert war 3,5. Die Enzymaktivität dieses Extraktes war relativ gering (Tab.1 Nr.14). Später wurde erkannt, daß die Kerne mangelhaft vom Fruchtfleisch gereinigt worden waren. Eine erneute Aufarbeitung von Zitronenkernen, die längere Zeit gewässert und häufig gewaschen worden waren, ergab einen Extrakt, dessen pH-Wert 5,7 betrug. Die Fermentaktivität hatte sich vervielfacht (Tab.1 Nr.40). Das kurze Verweilen der Phyto-Oxytocinase in dem sauren Milieu, das bei der Aufarbeitung entstanden war, hatte genügt, die Enzymaktivität erheblich zu vermindern.

Folgende von mir untersuchte Pflanzenextrakte zeigten eine stärkere Fermentaktivität:

|                             |                             |
|-----------------------------|-----------------------------|
| PISUM SATIVUM (Frucht)      | HORDEUM VULGARE (Frucht)    |
| PAPAYER SOMNIFERUM (Frucht) | TARAXUM OFFICINALE (Staupe) |
| PICEA EXCELESEA (Frucht)    | BRASSICA NAPUS (Frucht)     |
| PIRUS MALUS (Kerne)         | HELIANTHUS ANNUUS (Kerne)   |
| CUCURBITA PEPO (Kerne)      | TRIFOLIUM REPENS (Blatt)    |
| PHASEOLUS VULGARIS (Kerne)  | SPINACEA OLERACEA (Frucht)  |

### Experimenteller Teil:

#### A) Herstellung eines Extraktes aus Trockenfrüchten

Eine bestimmte Menge Samen wird mit der doppelten Menge Aqua dest. versetzt und über Nacht stehen gelassen. Bei stark quellenden Samen mußte oft eine mehrfache Menge Aqua dest. zugesetzt werden. Nach Abkühlen im Kühlschrank auf 0° C und Zugabe einer gewogenen Menge Eiszwürfel wurde die gequollenen Früchte mechanisch homogenisiert, anschließend scharf abzentrifugiert und mehrfach abfiltriert. Hierauf erfolgte die Messung des natürlichen pH-Wertes der Extrakte und deren Einstellung auf pH 6, 5. Nun wurde mit der chemischen Methode nach TUPPY (71) die Fermentaktivität bestimmt.

#### B) Herstellung der Extrakte aus grünen Blättern und sehr wasserhaltigen Früchten

Die Blätter bzw. Früchte wurden mit Wasser gereinigt, mit Tüchern getrocknet und anschließend bei 5° C homogenisiert. Genügte der eigene Wassergehalt der Pflanzen nicht zur Homogenisierung, so wurde noch entsprechend Aqua dest. in Form von Eiszwürfeln zugesetzt. Die weitere Aufarbeitung erfolgte wie oben.

#### C) Chemische Bestimmungsmethode der Oxytocinase

Den Angriffspunkt am Oxytocinmolekül für die Oxytocinase bildet die



Bei der Bestimmungsmethode nach TUPPY (71) wird nun an Stelle des Oxytocinmolekül das l-Cystin-bis-β-naphthylamid verwendet, das dem Ferment den gleichen Angriffspunkt bietet, wie er im Oxytocin vorhanden ist.

## Reagenzien:

### a) Substratlösung:

135 mg 1-Cystin-bis- $\beta$ -naphthylamid gelöst in 50 ml 0,012 n HCl und ad 100 ml mit Aqua dest. aufgefüllt.

### b) Pufferlösung:

Es wurde mit Barbitat-Natrium-Acetat-Puffer nach MICHAELIS -eingestellt auf 6,5- gearbeitet.

## Weitere Reagenzien

10 % Trichloressigsäure

0,36 nHCL

2 % Natriumnitritlösung

0,5 % Ammonium-Sulfaminat-Lösung

0,1 % wässrige Lösung von N-(1-Naphthyl)-äthylendiamin-dihydrochlorid  
Acetone p. a.

## Bestimmung der Fermentaktivität:

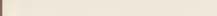
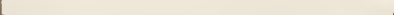
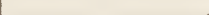
0,3 ml gereinigte Extraktlösung + 1,95 ml Pufferlösung. Davon werden in je zwei Gläschen 0,75 ml mit 0,25 ml Substratlösung versetzt. Eine Probe wird sofort mit 1,0 ml Trichloressigsäure inaktiviert und läuft als Kontrollwert weiter. Nun wird die Reaktionsmischung 120 min. bei 37°C inkubiert. Danach erfolgt Unterbrechung der Reaktion durch Zugabe von 1 ml Trichloressigsäure. Die Trübung wird nun abzentrifugiert. 1 ml des klaren Überstandes wird hierauf mit 9,0 ml einer Mischung von zwei Volumenteilen 0,36 nHCL und einem Volumenteil Aceton versetzt.

## Weitere Aufarbeitung (Dunkelkammer und Rotlicht!):

Es erfolgt hier Zugabe von 1,0 ml Natriumnitrit (schütteln). 5 min. später 1,0 ml Ammoniumsulfaminat (schütteln bis Gasentwicklung beendet). Wiederum 5 min. später 1,0 ml N-(1-Naphthyl)-äthylendiamin. Diese Lösungen werden im Dunkeln bei 37°C, 4h inkubiert, bis die maximale Intensität des blavioletten Farbstoffes entwickelt ist. Anschließend erfolgt kolorimetrische Bestimmung der Blaufärbung in Cuvetten mit einer Schichtdicke von 1 cm bei einer Wellenlänge von 565 m $\mu$ .

Die abgelesenen Extinktionswerte sind der Menge des durch die enzymatische Reaktion freigesetzten Naphthylamin proportional.

Die folgende Tabelle gibt eine Zusammenstellung jener Pflanzen, die auf ihre Enzymaktivität geprüft wurden. Darin sind neben den abgelesenen Extinktionswerten die jeweiligen Verdünnungen der Pflanzenextrakte sowie das Untersuchungsergebnis in Bezug auf den Relaxationseffekt vermerkt (s. Teil II).

|                                                     | EXTINKTIONSWERTE                                                                    |     |     |     | VERD. | pH   | Relax-<br>effekt |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-------|------|------------------|
|                                                     | 0,1                                                                                 | 0,2 | 0,3 | 0,4 |       |      |                  |
| FAM. LILIACEAE                                      |                                                                                     |     |     |     |       |      |                  |
| 1) <i>Allium cepa</i> L. Knolle                     |    |     |     |     | 1 : 1 | 5,05 | (+)              |
| FAM. GRAMINEAE                                      |                                                                                     |     |     |     |       |      |                  |
| 2) <i>Avena sativa</i> L.<br>Frucht                 |    |     |     |     | 1 : 3 | 6,05 | +                |
| 3) <i>Hordeum vulgare</i> L.<br>Frucht              |    |     |     |     | 1 : 3 | 5,05 | +                |
| 4) <i>Zea Mays</i> L.<br>Frucht                     |    |     |     |     | 1 : 2 | 6,4  | +                |
| 5) <i>Panicum miliaceum</i><br>Frucht               |    |     |     |     | 1 : 4 | 6,2  | (+)              |
| FAM. ROSACEAE                                       |                                                                                     |     |     |     |       |      |                  |
| 6) <i>Pirus malus</i> L.<br>Fruchtfleisch           |    |     |     |     | 1 : 2 | 3,7  | ∅                |
| 7) <i>Pirus malus</i> L.<br>Schale                  |    |     |     |     | 1 : 1 | 4,2  | ∅                |
| 8) <i>Pirus malus</i> L.<br>Kerne                   |    |     |     |     | 1 : 1 | 6,4  | ∅                |
| FAM. PARAVERACEAE                                   |                                                                                     |     |     |     |       |      |                  |
| 9) <i>Papaver somniferum</i><br>Frucht              |    |     |     |     | 1 : 2 | 6,4  | ∅                |
| FAM. PAPILIONACEAE                                  |                                                                                     |     |     |     |       |      |                  |
| 10) <i>Pisum sativum</i><br>grüne Frucht            |   |     |     |     | 1 : 4 | 6,4  | ++++             |
| 11) <i>Phaseolus vulg.</i> L.<br>Frucht             |  |     |     |     | 1 : 2 | 6,1  | ∅                |
| 12) <i>Lupinus angusti-<br/>folius</i> L.<br>Staude |  |     |     |     | 1 : 2 | 5,5  | +                |
| FAM. UMBELLIFERI                                    |                                                                                     |     |     |     |       |      |                  |
| 13) <i>Carum carvi</i> L.<br>Frucht                 |  |     |     |     | 1 : 3 | 5,7  | +++              |
| FAM. RUTACEAE                                       |                                                                                     |     |     |     |       |      |                  |
| 14) Citrone<br>Kerne                                |  |     |     |     | 2 : 5 | 3,5  | ∅                |

|                                         | EXTINKTIONSWERTE |     |     |     | VERD. | pH   | Relax-<br>effekt |
|-----------------------------------------|------------------|-----|-----|-----|-------|------|------------------|
|                                         | 0,1              | 0,2 | 0,3 | 0,4 |       |      |                  |
| FAM. CRUCIFERAE                         |                  |     |     |     |       |      |                  |
| 15) Brassica Napus<br>Frucht            | →                |     |     |     | 1 : 2 | 5,1  | Ø                |
| FAM. SOLANA CEAE                        |                  |     |     |     |       |      |                  |
| 16) Solanum tuber-<br>osum L. Knolle    | →                |     |     |     | 1 : 1 | 5,7  | (+)              |
| 17) Solanum lyco-<br>persicum<br>Frucht | →                |     |     |     | 1 : 1 | 4,3  | Ø                |
| FAM. COMPOSITAE                         |                  |     |     |     |       |      |                  |
| 18) Taraxum off.<br>Staupe              | →                |     |     |     | 1 : 3 | 6,1  | Ø                |
| 19) Helianthus<br>annuus L.<br>Kerne    | →                |     |     |     | 1 : 3 | 6,0  | +                |
| 20) Trifolium repens L.<br>Blatt        | →                |     |     |     | 1 : 4 | 5,9  | Ø                |
| 21) Medicago sativa<br>Samen            | →                |     |     |     | 1 : 4 | 6,4  |                  |
| FAM. MUSA CEAE                          |                  |     |     |     |       |      |                  |
| 22) Musa paradisiaca<br>Frucht          | →                |     |     |     | 1 : 1 | 4,7  | ++               |
| FAM. CUCURBITA CEAE                     |                  |     |     |     |       |      |                  |
| 23) Cucurbita pepo<br>Kerne             | →                |     |     |     | 1 : 2 | 6,5  | Ø                |
| 24) Piceae exclesea<br>Samen            | →                |     |     |     | 2 : 3 | 5,75 | Ø                |
| 25) Picea exclesea<br>Zweige            | 0                |     |     |     | 1 : 2 | 3,5  | Ø                |
| 26) Betula alba<br>Blätter              | 0                |     |     |     | 1 : 2 | 5,05 | Ø                |
| 27) Spinacea oleracea<br>Samen          | →                |     |     |     | 2 : 3 | 5,8  | (+)              |
| 28) Lectuca sativa<br>Samen             | →                |     |     |     | 1 : 2 | 5,9  |                  |

|                                        | EXTINKTIONSWERTE                                                                    |     |     |     | VERD. | pH   | Relax-<br>effekt |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----|-----|-----|-------|------|------------------|
|                                        | 0,1                                                                                 | 0,2 | 0,3 | 0,4 |       |      |                  |
| 29) Beta vulgaris<br>Samen             |    |     |     |     | 1 : 2 | 6,5  | ++               |
| 30) Chelidonium<br>majus<br>Staupe     |    |     |     |     | 1 : 2 | 6,1  | Ø                |
| 31) Herbum absinth.<br>Blätter         | 0                                                                                   |     |     |     | 1 : 3 | 6,1  | ++               |
| 32) Thymus vulgaris<br>Blätter         | 0                                                                                   |     |     |     | 1 : 3 | 6,5  | +                |
| 33) Mentha piperita<br>Blätter         | 0                                                                                   |     |     |     | 1 : 2 | 6,15 | ++               |
| 34) Calendula officin.<br>Blätter      | 0                                                                                   |     |     |     | 1 : 2 | 6,1  | Ø                |
| 35) Melissa officin.<br>Blätter        | 0                                                                                   |     |     |     | 1 : 2 | 6,4  | Ø                |
| 36) Pinus silvestris<br>Zweige         | 0                                                                                   |     |     |     | 1 : 2 | 4,3  | Ø                |
| 37) Coffea arabica<br>Bohnen           | 0                                                                                   |     |     |     | 1 : 3 | 5,9  | (+)              |
| 38) Urtica dioica<br>Blätter           | 0                                                                                   |     |     |     | 1 : 3 | 6,9  | Ø                |
| 39) Anethum graveolens<br>grüne Staupe | 0                                                                                   |     |     |     | 1 : 2 | 6,4  | Ø                |
| 40) Citrone<br>Kerne (gewässert)       |  |     |     |     | 2 : 5 | 5,7  | Ø                |

## II

# UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE FÄHIGKEIT VON PFLANZENEXTRAKTEN, ÄTHERISCHEN ÖLEN, PHYTINSÄURE U. A. DIE RHYTHMISCHEN KONTRAKTIONEN EINES DURCH OXYTOCIN ERREGTEN RATTENUTERUS ZU UNTERBRECHEN

Bei der Bestimmung des Oxytocinase-Gehaltes verschiedener Pflanzen mit Hilfe der biologischen Methode fiel SEMM (59) (1962) auf, daß verschiedene Pflanzenextrakte eine relaxierende Wirkung auf die Kontraktionen eines durch Oxytocin erregten Rattenuterus ausüben.

Diese Beobachtung diente als Anregung für weitere Untersuchungen in dieser Richtung.

In den von mir durchgeführten Versuchen konnte für viele Pflanzen eine uterotrope Wirkung nachgewiesen werden. Die meisten Extrakte übten einen relaxierenden Einfluß auf den isolierten Rattenuterus aus. *Solanum tuberosum*-Extrakt, gewonnen aus den Keimen und der grünen Frucht, verstärkte die rhythmische Kontraktionstätigkeit des Uterusmuskels.

Hierauf wurden einige Stoffgruppen, die im Pflanzenreich häufig vorkommen, auf spasmolytische Eigenschaften hin mit der Absicht untersucht, die uterotrope Wirkung der einzelnen Pflanzenextrakte näher zu charakterisieren. Die Auswertung von Pflanzenanalysen lenkte die Aufmerksamkeit in erster Linie auf die ätherischen Öle und die Alkaloide. Viele dieser Stoffe hoben die rhythmischen Kontraktionen eines isolierten Rattenuterus auf. Besonders eindrucksvoll war diese Wirkung bei der Gruppe der ätherischen Öle.

Für die spasmolytischen Eigenschaften einiger untersuchter Pflanzenextrakte konnte keines der bekannten Spasmolytica verantwortlich gemacht werden. Schließlich gelang es für eine im Pflanzenreich relativ häufig vorkommende Substanz, die Phytinsäure, relaxierende Eigenschaften auf den Rattenuterus nachzuweisen. 15 mg (Badvolumen 12,5 ml) Phytinsäure vermochten die rhythmische Kontraktionstätigkeit eines durch Oxytocin erregten Rattenuterus zu unterbrechen; 0,35 mg hatten noch eine deutliche Tonusabnahme zur Folge. 7 mg Phytinsäure lösten eine durch 0,5 ml *Solanum tuberosum*-Extrakt (Keime; Verd. 1:2) erzeugte Kontraktur.

In weiteren Versuchen konnte diese Wirkung auf den Rattenuterus auch an der lebenden Ratte nach i. v. Applikation von 3-15 mg Phytinsäure nachgewiesen werden.

Der Angriffsmechanismus dieser Substanz kann im Rahmen dieser Arbeit nicht behandelt werden. Inwieweit die Phytinsäure über eine Störung des Ionengleichgewichtes, insbesondere einer Beeinflussung des  $\text{Ca}^{+}$ -Spiegels im Tyrodebad bzw. im Blutserum wirkt oder einen direkten Einfluß auf die Uterusmuskulatur ausübt, bleibt einer weiteren Klärung vorbehalten.

Kurz wurde dann noch auf die spasmolytischen Eigenschaften einiger bekannter Narkotica eingegangen. 250 mg Äthylalkohol, 70 mg Äthyläther, 70 mg Aceton verursachten eine deutliche Tonusabnahme des isolierten Rattenuterus.

Zum Schluß wurde noch auf einige spasmolytisch wirkende Substanzen, wie sie heute in der Geburtshilfe verwendet werden, hingewiesen. Es konnte gezeigt werden, daß Erantin<sup>R</sup>, Escorpal<sup>R</sup>, Monzal<sup>R</sup> u. a. einen direkten Einfluß auf den isolierten Uterusmuskel ausüben.

#### VORBEMERKUNG ÜBER DIE ELEKTROPHYSIOLOGISCHEN VORGÄNGE BEI DER MUSKELKONTRAKTION BZW. -ERSCHLAFUNG:

Die rhythmischen Kontraktionen und Wehen des Uterus werden durch tetanische Aktionspotentiale (JUNG (29) (1959)) unterhalten. Anstieg und Abfall des Ruhetonus unterliegen dagegen der Steuerung durch das Membranpotential. Das Membranpotential besitzt noch eine zentrale Regelaufgabe. Es ist letztlich ein Elektrolytpotential, das vom intrazellulären / extrazellulären  $\text{K}^{+}$ -Gefälle bestimmt wird und auch für den Uterus durch den log. der extrazellulären Kaliumkonzentration veränderlich ist. Durch Steigerung der extrazellulären Kaliumkonzentration kann man den Uterus in einen beliebigen Grad der Tonuszunahme versetzen, wobei gleichzeitig Frequenz und Amplitude der rhythmischen Kontraktionen zunehmen. Bei 40 mval/l Kalium geht der Muskel infolge einer Abnahme des Membranpotentials in eine glatte Dauerkontraktion über, während die rhythmischen Verkürzungen durch eine Inaktivierung der  $\text{Na}^{+}$ -Überträger sistieren (JUNG (29) (1959)). Man kann nun einen Muskelstreifen des menschlichen Uterus oder einen Kleintieruterus in einem Muskelbad unter physiologischen Bedingungen mit 40 mval  $\text{K}^{+}$ -Ringerlösung in eine Kontraktur versetzen.

Andere Möglichkeiten, Uteruskontraktionen zu erzeugen: Bariumchlorid, Doryl, Histamin, Acetylcholin, Oxytocin u. a. Über die Wirkungsweise der verschiedenen Spasmolytica hat JUNG am isolierten Uterus Versuche angestellt; Mit Mikroglaselektroden nach LING und GERARD (37) (1949) wurden an isolierten Uterushörnern der Ratte einzelne Muskelfasern punktiert und das Verhalten der Membran- und Aktionspotentiale beobachtet. Nach Zusatz eines Spasmolyticum in das normale Muskelbad ereignete sich physiologisch nichts. Das Membranpotential blieb unbeeinflusst, Aktionspotentiale wurden weiterhin registriert. Der Mittelwert des Membranpotential betrug  $-62$  mV. Durch  $40$  mval  $K^+$ -Ringerlösung wird das Potential auf  $-42$  mV gesenkt, der Tonus steigt bis zur Kontraktur an. Die Zufuhr von  $K^+$ -Ringerlösung mit einem Spasmolyticum zusammen führt zur Erschlaffung, die eigentlich durch eine Wiederzunahme des Membranpotential gesteuert werden müßte. Die Erschlaffung erfolgt jedoch ohne Wiedererholung des Potential, es bleibt unverändert um  $-42$  mV stehen. In der Physiologie nennt man diesen Vorgang elektro-mechanische Entkoppelung. Der Erregungsapparat funktioniert weiter, die Myofibrille reagiert aber nicht mehr auf seinen Befehl. Die so wirksamen Substanzen setzen auf diesem Weg die Erregbarkeit der Muskelfaser herab. Ihr Ansatzpunkt liegt also in der Peripherie, sie sind muskulotrop.

Anders sind die physiologischen Gegebenheiten bei Uterusmuskulatur, die nicht mit Kaliumionen in eine Kontraktur versetzt wurde, sondern die zu rhythmischen Kontraktionen angeregt wurde. Der Ruhetonus des Myometrium und die rhythmische Wehentätigkeit werden durch zwei nebeneinander funktionierende Erregungssysteme geregelt. Die Wehen oder phasischen Kontraktionen werden durch Salven tetanischer Spitzenpotentiale unterhalten. Die Spitzenpotentiale sind Natriumpotentiale, ihre Entstehung ist an einen Natrium-Überträgermechanismus in der Zellmembran gebunden.

Das von der extrazellulären Kaliumkonzentration abhängige Membranpotential steuert dagegen stufenlos die Tonushöhe. Man kann beide Systeme in Anlehnung an die Verhältnisse am quergestreiften Muskel als "tonisches und phasisches Erregungssystem" bezeichnen. Bei hohem Membranpotential ist der Tonus niedrig, bei sinkendem Potential steigt er an. Da das Membranpotential über das Natriumgefälle bei der Erregung in der Muskelmembran indirekt auch Einfluß auf die phasischen Kontraktionen hat, besteht zwischen beiden Systemen indirekt doch eine Verbindung. Die muskulotrop-tonolytischen Spasmolytica müssen daher auch einen Einfluß auf die rhythmischen Uteruskontraktionen haben (JUNG (29) (1959)).

# 1) Die uterotrope Wirkung von Pflanzenextrakten, untersucht am isolierten Rattenuterus

Bei der Bestimmung des Oxytocinase-Gehaltes verschiedener Pflanzen mit Hilfe der biologischen Methode beobachtete SEMM (60) (1962) folgendes:

Bei den Blättern von *Taraxum officinale*, *Pisum sativum* und einigen anderen war die Oxytocin-Abbaufähigkeit besonders stark. Bei *Pisum sativum*, *Hordeum vulgare*, *Carum carvi* war die Abbaufähigkeit in kurzer Zeit 100 %. Später erkannte SEMM, daß es sich in diesen Fällen um keinen enzymatischen Oxytocin-Abbau handelte, sondern um eine Uterus-Spasmolyse. Die Gabe des Pflanzenextraktes allein in das Tyrodebad, in dem ein isolierter Rattenuterus suspendiert war, erwies sich als wirkungslos. Gab man den Extrakt jedoch erst dann in die Suspensionsflüssigkeit, wenn sich der Rattenuterus auf Oxytocin bereits rhythmisch kontrahierte, dann erfolgte eine sofortige Erschlaffung des Uterusmuskels. Nach den Ergebnissen von SEMM (60) führten Gaben von 0,3 - 0,4 ml des Extraktes von *Pisum sativum*-Früchten (1:1 verdünnt) zur völligen Aufhebung der durch 0,01 I.E. Oxytocin ausgelösten Kontraktionen. Erst nach 10 min. trat wieder eine geringe spontane Kontraktionstätigkeit auf. Nach Erneuerung der Badflüssigkeit sprach der Uterushorn wie zuvor auf Oxytocin an. Selbst größere Extraktmengen führten zu keiner Schädigung des Kontraktionsmechanismus. Die Uteruslaxation ist von SEMM (60) auch nach i.v.-Verabreichung des Extraktes in vivo beobachtet worden.

In folgenden Pflanzenextrakten wurde von SEMM (60) ein relaxierender Effekt beobachtet:

|                                 |                                      |
|---------------------------------|--------------------------------------|
| <i>Allium sativum</i> (Frucht)  | <i>Solanum tuberosum</i> (Knolle)    |
| <i>Hordeum vulgare</i> (Frucht) | <i>Helianthus annuus</i> (Kerne)     |
| <i>Pisum sativum</i> (Frucht)   | <i>Musa paradisiaca</i> L. (Frucht)  |
| <i>Carum carvi</i> (Frucht)     | <i>Solanum lycopersicum</i> (Frucht) |

In den von mir durchgeführten Versuchen wurden verschiedene Pflanzenextrakte auf ihre uterus-relaxierenden Eigenschaften geprüft. Aus den grünen Blättern, Samen, Wurzeln und Knollen wurde durch mechanisches Homogenisieren und anschließendes Abzentrifugieren ein Extrakt gewonnen. Um eine spritzbare Lösung zu erhalten, mußte in allen Fällen entsprechend Wasser zugesetzt werden.

Der isolierte Rattenuterus war in einem luftdurchperlten Tyrodebad (12,5 ml) suspendiert. Er wurde jeweils mit 0,01 I.E. Oxytocin zu rhythmischen Kontraktionen angeregt. Nach 3 min. Kontraktionstätigkeit erfolgte Zugabe des Pflanzenextraktes.

Stärkere bis mittlere Relaxationswirkung hatten:

|                       |                |
|-----------------------|----------------|
| PISUM SATIVUM         | (grüne Frucht) |
| CARUM CARVI           | (Samen)        |
| SINAPIS NIGRA         | (Samen)        |
| LUPINUS ANGUSTIFOLIUS | (Staude)       |
| MENTHA PIPERITA       | (Blätter)      |
| THYMUS VULGARIS       | (Staude)       |
| ABSINTHUM VULGARE     | (Blätter)      |
| ZEAMAYS               | (Samen)        |
| HORDEUM SATIVUM       | (Samen)        |
| BRASSICA NAPUS        | (Samen)        |
| BETA VULGARIS         | (Samen)        |

Eine schwächere Relaxationswirkung hatten:

|                   |          |
|-------------------|----------|
| MUSA PARADISIACA  | (Frucht) |
| COFFEA ARABICA    | (Bohne)  |
| SOLANUM TUBEROSUM | (Knolle) |
| DAHLIA VARIABILIS | (Knolle) |
| AVENA SATIVA      | (Samen)  |
| TRIGONELLA SATIVA | (Samen)  |
| PANICUM MILACEUM  | (Samen)  |
| HELIANTHUS ANNUUS | (Kerne)  |

Die Wirkung von SOLANUM TUBEROSUM-EXTRAKT auf den isolierten Rattenuterus unterschied sich von der aller anderen untersuchten Pflanzenextrakte. Sofort nach Zugabe von Solanum-tuberosum-Extrakt (grüne Frucht) trat eine Erschlaffung des Uterus ein. Kurze Zeit später setzte die Kontraktionstätigkeit wieder ein; der Uterus verhartete schließlich in einer Kontraktur. Bei einem Extrakt, das aus den Keimen von Solanum tuberosum bereitet worden war, konnte diese anfängliche Spasmyse nicht mehr beobachtet werden. Sofort nach Zugabe dieses Extraktes in das Tyrodebad gingen die rhythmischen Kontraktionen des Rattenuterus in eine Kontraktur über. Die Gabe des Extraktes allein in die Suspensionsflüssigkeit bewirkte ebenfalls eine Kontraktur. Diese konnte auch durch mehrmaliges Spülen nicht gelöst werden.

Weitere Untersuchungsergebnisse in Bezug auf den Relaxationseffekt finden sich in Tab. I.

## METHODISCHES:

### Beschreibung der Versuchsanordnung:

Eine weibliche Ratte wird durch Genickschlag getötet. Vom sofort herauspräparierten Uterus werden die beiden Hörner (1,0 - 1,5 cm) getrennt, in zwei mit 12,5 ml luftdurchperliter Tyrodelösung, bei 37°C suspendiert. Von einer Standardlösung, die pro ml 0,02 I.E. Oxytocin enthält, werden 0,5 ml als Standardmenge verabreicht. Diese 0,01 I.E. sind für 90 % des verwendeten Tiermaterials die Dosis, die zu rhythmischen Kontraktionen von ca. 2/3 der jeweiligen Maximalkontraktion führen. Bei zu hohen Dosen gehen die rhythmischen Kontraktionen in tetanische über. Nach Verabreichung der Oxytocinlösung wird das Bad nach 2 min. rhythmischer Kontraktionen mehrmals erneuert. Nach 3 min. Erschlaffungs- bzw. Erholungszeit erfolgt die neue Oxytocin-Zugabe. Nach weiteren 3 min. wird jetzt die zu untersuchende Substanz in das Spülbad gegeben. Die während der Erschlaffungszeit auftretenden Spontankontraktionen stören die Messung nicht. Sie verschwinden nach 1-2 Stunden meist völlig. Die Uterusbewegungen werden durch einen Schreibhebel auf eine Rußtrommel übertragen und registriert.

Am besten eignen sich Tiere nach dem Wurf oder ganz alte Tiere, die nicht mehr trächtig werden. Gravide Uteri sind unbrauchbar, Ein besonders bei älteren Tieren häufig beobachteter Hydrops uteri mindert die Verwendungsfähigkeit des Organs nicht.

### Bereitung der Pflanzenextrakte s. Teil I.

## 1. Die Wirkung auf den isolierten Rattenuterus von:

### 1. Pisum sativum

Anregung des isolierten Rattenuterus zu rhythmischen Kontraktionen durch 0,01 I.E. Oxytocin. Nach 3 min. Zugabe von 0,4 ml Pisum-sativum-Extrakt (Samen; Verd. 1:4). Die Kontraktion wird sofort unterbrochen.

### 2. Carum carvi

0,01 I.E. Oxytocin. Nach 3 min. Zugabe von 1,0 ml Carum carvi-Extrakt (Samen; Verd. 1:3). Die rhythmischen Kontraktionen des isolierten Rattenuterus werden unterbrochen (s. Abb. 1).



ABBILDUNG 1

Aufhebung der rhythmischen Kontraktionen eines isolierten Rattenuterus durch *Carum carvi*-Extrakt.

0,01 I.E. Oxytocin. Bei S\* Erneuerung des Spülbades. Bei ↓ Zugabe von 0,5 ml *Carum carvi*-Extrakt.

### 3. Sinapis nigra

0,01 I.E. Oxytocin. Nach 3 min. 1,0 ml *Sinapis nigra*-Extrakt (Samen; Verd. 1:4). Die Kontraktionen des Uterus werden aufgehoben.

### 4. Musa paradisiaca

0,01 I.E. Oxytocin. Nach 3 min. 0,6 ml *Musa paradisiaca*-Extrakt (Frucht; Verd. 1:1). Sehr schwache Relaxationswirkung.

### 5. Coffea arabicum

0,01 I.E. Oxytocin. Nach 3 min. 0,5 ml Coffea arabicum-Extrakt (ungebrannte Bohnen; Verd. 1:3). Keine sichere Beeinflussung der Uteruskontraktionen.

### 6. Solanum tuberosum

#### a) Knolle

0,01 Oxytocin. Nach 3 min. 1,0 ml Extrakt von Solanum tuberosum (Verd. 1:1), gewonnen aus der Knolle. Keine eindeutige Relaxationswirkung.

#### b) Grüne Frucht

0,01 I.E. Oxytocin. Nach 3 min. 0,5 ml Solanum tuberosum-Extrakt (Grüne Frucht; Verd. 1:1). Sofort nach Zugabe völlige Erschlaffung des Uterus. Nach kurzer Zeit erneute Kontraktionen; diese sind zuerst klein, verstärken sich aber bald und übertreffen die Höhe der anfänglich rhythmischen Kontraktionen, die nach Zugabe der Oxytocinlösung entstanden waren (s. Abb. 2).



ABBILDUNG 2

Wirkung von Solanum tuberosum-Extrakt (Grüne Frucht) auf den isolierten Rattenuterus.

0,01 I.E. Oxytocin. Bei ↓ Zugabe des Extraktes (0,5 ml). Bei S\* Erneuerung des Spülbades.

#### c) Keime

0,01 I.E. Oxytocin. Nach 3 min. Zugabe von Solanum tuberosum-Extrakt (Keime). Keine relaxierende Wirkung. Die Kontraktionstätigkeit verstärkt sich nicht.

Nach Erneuerung der Badflüssigkeit werden 0,5 ml Extrakt allein in das Suspensionsbad gebracht. Es tritt eine tetanische Kontraktur auf. Durch mehrmaliges Ausspülen des Extraktes kann in diesem Fall die Kontraktur noch gelöst werden. Nach Zugabe von größeren Mengen des Extraktes (1,0 - 1,5 ml) bleibt die tetanische Kontraktur bestehen. Der Uterus ist für weitere Messungen unbrauchbar geworden.

#### 7. *Lupinus angustifolius*

0,01 I.E. Oxytocin. Nach 3 min. 0,5 ml *Lupinus angustifolius*-Extrakt (Grüne Staude; Verd. 1:2). Schwacher Relaxationseffekt.

#### 8. *Mentha piperita*

0,01 I.E. Oxytocin. Nach 3 min. 0,7 ml *Mentha piperita*-Extrakt (Grüne Frucht; Verd. 1:2). Sofortige Unterbrechung der rhythmischen Kontraktionen des Rattenuterus (s. Abb. 3).



ABBILDUNG 3

Aufhebung der rhythmischen Kontraktionstätigkeit des Rattenuterus durch *Mentha piperita*-Extrakt.

0,01 I.E. Oxytocin. Bei ↓ Zugabe von 0,7 ml *Mentha piperita*-Extrakt. Bei S\* Erneuerung des Spülbades.

### 9. Thymus vulgaris

0,01 I.E. Oxytocin. Zugabe von 0,7 ml Thymus vulgaris-Extrakt, gewonnen aus den grünen Blättern (Verd. 1:3). Abnahme des Muskeltonus. Keine Aufhebung der Kontraktionstätigkeit (s. Abb. 4).

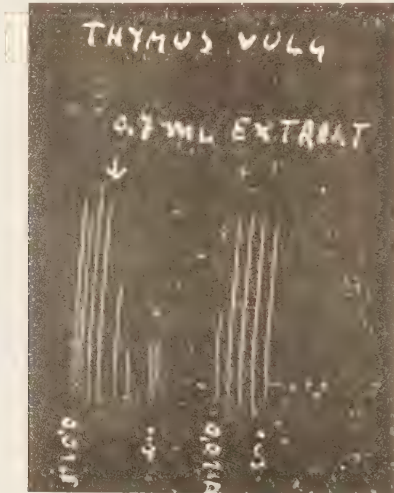


ABBILDUNG 4

Wirkung von Thymus vulgaris-Extrakt auf die Kontraktionstätigkeit eines isolierten Rattenuterus.

Erregung des Uterus durch 0,01 I.E. Oxytocin. Bei ↓ Zugabe von 0,7 ml Thymus vulgaris-Extrakt. Bei S' Erneuerung der Spülflüssigkeit.

### 10. Absinthum vulgare

0,01 I.E. Oxytocin. Zuerst Zugabe von 0,5 ml Absinthum vulgare-Extrakt (grüne Blätter; Verd. 1:3). Nach Erneuerung der Badflüssigkeit und nochmaliger Erregung des Rattenuterus Zugabe von 1,0 ml Absinthum vulgare-Extrakt. In beiden Fällen wird eine deutliche Relaxationswirkung beobachtet.

11. Dahlia variabilis

0,01 I.E. Oxytocin. Nach 3 min. Zugabe von 0,5 ml Dahlia variabilis-Extrakt, gewonnen aus der Knolle (Verd.1:2). Sehr schwacher Relaxationseffekt.

12. Avena sativa, Trigonella sativa, Panicum milaceum

Erregung des isolierten Rattenuterus jeweils durch 0,01 I.E. Oxytocin. Die Wirkung dieser drei Pflanzenextrakte auf den isolierten Rattenuterus ist annähernd gleich. Gaben von 0,5 ml Extrakt sind wirkungslos. Erst bei Extraktmengen von 0,7 ml - 1,0 ml beobachtet man eine geringe Tonusabnahme des Uterus.

13. Zea Mays

0,01 I.E. Oxytocin. Zugabe von 0,25 ml bzw. 0,5 ml bzw. 0,7 ml Zea Mays-Extrakt (Samen; Verd.1:2). In allen Fällen nimmt der Tonus des Uterus ab. Die Kontraktionstätigkeit wird jedoch nicht unterbrochen.

14. Helianthus annuus

0,01 I.E. Oxytocin. Nach 3 min. Zugabe von 1,0 ml Helianthus annuus-Extrakt (Kerne; Verd.1:3). Geringer Relaxationseffekt.

15. Hordeum sativum

0,01 I.E. Oxytocin. Nach 3 min. Zugabe von 0,5 ml Hordeum sativum-Extrakt, gewonnen aus den Samen (Verd.1:3). Erst nach nochmaliger Gabe von 0,5 ml Extrakt kann ein Relaxationseffekt beobachtet werden.

16. Brassica napus

0,01 I.E. Oxytocin. Nach 4 min. Zugabe von 1,0 ml Brassica napus-Extrakt, gewonnen aus den Samen (Verd.1:3). Deutliche Relaxationswirkung.

### 17. Beta vulgaris

0,01 I.E. Oxytocin. Nach 4 min. Zugabe von 1,0 ml Beta vulgaris-Extrakt (Samen; Verd. 1:2). Die rhythmische Kontraktionstätigkeit des isolierten Rattenuterus wird nicht unterbrochen. Man kann aber eine deutliche Tonusabnahme beobachten.

## 2) Die uterotrope Wirkung von Alkaloiden

Schon im 19. Jahrhundert war die uterotrope Wirkung von verschiedenen Alkaloiden bekannt. Damals vertrat man hauptsächlich die Verwendung von Opium in der Geburtshilfe: "Das Opium ist gleichsam die Seele der Gebärmutter, ein wahrer Ruhe- und Friedensstifter derselben". Ebenso wurde *Extractum belladonnae* wegen seiner Wirksamkeit bei Strikturen und tetanischen Krämpfen häufig appliziert. Es wurde auch noch bei spastischen Kontraktionen des Muttermundes empfohlen. Eine Salbe mit diesem Namen führte den Namen: "POMMADE DILATOIRE".

R. ENGELHORN und L. SCHMIDT (16) (1956) prüften die spasmolytischen Eigenschaften von ATROPIN am Rattenuterus in situ. Sie konnten dabei jedoch keine spasmolytische Wirkung erkennen.

Am isolierten Rattenuterus, der mit 0,01 I.E. Oxytocin zu rhythmischen Kontraktionen angeregt worden war, wurde in einem eigenen Versuch ATROPIN auf spasmolytische Eigenschaften geprüft. Die Kontraktionstätigkeit des Rattenuterus wurde in keiner Weise beeinflusst.

Die spasmolytischen Eigenschaften von Opium lassen sich eher erklären. Es enthält 25 verschiedene Alkaloide, darunter Morphin und Papaverin.

ENGELHORN und SCHMIDT (16) zeigten, daß 10 mg/kg Papaverin i.v. den durch i.v.-Oxytocingaben zu rhythmischen Kontraktionen angeregten Rattenuterus in situ zur völligen Erschlaffung bringt.

JUNG (31) (1962) gab die mittlere prozentuale Erschlaffungswirkung der  $K^+$ -Kontraktur am isolierten Uterushorn der Ratte für 1 mg% PAPAVERIN mit 43, 22  $\pm$  4,8 an.

Von den in dieser Arbeit untersuchten Pflanzen sind Alkaloide in  
                                  SOLANUM TUBEROSUM (grüne Frucht und Keime)  
 und                           COFFEA ARABICA                           (Bohnen)  
 enthalten.

Die uterotrope Wirkung von *Solanum tuberosum*-Extrakt (Keime und grüne Frucht) ist sehr wahrscheinlich auf den relativ hohen Alkaloidgehalt zurückzuführen. Die Keime und die grüne Frucht enthalten bekanntlich das Alkaloid SOLANIN. Die Gabe dieser Extrakte in das Tyrodebad bewirkte eine Kontraktur des isolierten Rattenuterus.

### 3) Die spasmolytische Wirkung von ätherischen Ölen, untersucht am isolierten Rattenuterus

Einige Pflanzen, deren Extrakte auf den Rattenuterus relaxierend wirken, zeichnen sich durch einen hohen Gehalt an ätherischen Ölen aus. Dazu gehören *Carum carvi*, *Mentha piperita*, *Thymus vulgaris*, *Absinthum vulgare*. Die Vermutung lag daher nahe, daß diese ätherischen Öle für die Uterusspasmolyse verantwortlich sind.

Ätherische Öle kommen im Pflanzenreich relativ häufig vor. Meistens bilden sie dort ein komplexes Gemisch von Kohlenwasserstoffen, Alkoholen und Ketonen. Ihre Wasserdampfdestillation war schon bei primitiven Völkern und im Altertum bekannt. Sie fanden dort Verwendung bei Wunden und Infektionen.

Chemisch gesehen leiten sich die ätherischen Öle von einem Benzolkern oder einem Cyclohexanring ab, der noch Seitenketten trägt. Im nicht oxydiertem Zustand bezeichnet man diese Stoffe als Terpene.

Im folgenden wurde die Wirkung einiger ätherischer Öle auf die rhythmische Kontraktionstätigkeit eines isolierten Rattenuterus geprüft.

#### THYMOL

Thymol kommt hauptsächlich in *Thymus vulgaris* vor. Die relaxierende Wirkung dieser Pflanze auf den Rattenuterus wurde oben bereits erwähnt. Es konnte gezeigt werden, daß 5 mg Thymol (Badvolumen 12,5 ml) eine sofortige Aufhebung der rhythmischen Kontraktionstätigkeit des Rattenuterus bewirken. Die spasmolytische Wirkung von *Thymus vulgaris*-Extrakt wird wahrscheinlich durch den hohen Thymolgehalt dieser Pflanze bedingt.

Bekannt ist Thymol wegen seiner Desinfektionswirkung, die 25-mal stärker als die des Phenols ist. Es wird außerdem zur Desodorierung verwendet. *Extractum Thymi fluidum DAB.* dient ferner noch als

Keuchhustenmittel. Angeblich sollen dafür noch unbekannte spasmolytisch wirkende Stoffe verantwortlich sein.

#### Die Wirkung von Thymol auf die rhythmischen Kontraktionen eines isolierten Rattenuterus

Bereitung einer 1 % wässrigen Lösung aus reinem Thymol. Erregung des Rattenuterus durch 0,01 I.E. Oxytocin. Nach 3 min. Zugabe von 0,5 ml Thymollösung (= 5 mg Thymol). Die rhythmische Kontraktionsfähigkeit des Uterusmuskels wird sofort unterbrochen.

#### MENTHOL

Menthol ist der Hauptbestandteil des Pfefferminzöles. Über die spasmolytische Wirkung von *Mentha piperita*-Extrakt wurde bereits berichtet. Die durch Oxytocin ausgelösten rhythmischen Kontraktionen des Rattenuterus werden durch 0,2 mg Menthol unterbrochen. Die Ansprechbarkeit des Uterus auf Oxytocin wird gemindert.

Menthol ist bekannt wegen seiner Erregung der kälteempfindlichen Nervenendigungen. Außerdem hat es eine milde örtliche Betäubung, die sich besonders in einer jucklindernden Wirkung zeigt. Die spasmolytische Wirkung von Menthol ist bekannt und findet hauptsächlich Anwendung bei Gallensteinkoliken u. a.

Die letale Dosis für den Frosch beträgt 0,03 - 0,04 g s.c. Die minimale letale Dosis für Kaninchen s.c. wird mit 2,6 g/kg (20 - 25 % in Öllösung) angegeben. Per os verträgt das Kaninchen bis zu 5 g. Das inaktive synthetische Menthol ist weniger giftig.

Das Mentholvergiftungsbild ist dem des Borneols sehr ähnlich. Beim Frosch ist es gekennzeichnet durch Unterdrückung der willkürlichen und der Reflexbewegungen, Stillstand der Atmung und schließlich vollkommene Lähmung. Menthol wirkt zuerst lähmend auf die Zentralorgane des Nervensystems, dann erfolgt die Lähmung der nervösen Endplatten wie bei Curare. Beim Säugetier sind die Erscheinungen ähnlich. Der Tod tritt hier durch Lähmung der Medulla oblongata ein. Die Reflexfähigkeit des Rückenmarkes wird herabgesetzt.

Am bloßgelegten Herzen des Frosches wirkt Menthol wie Campher. Kleine Dosen bis zu 0,02 g s.c. regen die Tätigkeit des Herzmuskels an. Gaben bis zu 1 g/kg Katze per os steigern den Blutdruck. Die Pulszahl wird nicht merklich erhöht.

Menthol wirkt hämolytisch. Die hämolytische Grenzkonzentration beträgt 0,15 g/l.

### Aufhebung der rhythmischen Kontraktionen eines Rattenuterus durch Menthol

Mentholkristalle werden in Wasser gelöst. Die Löslichkeit für  $H_2O$  beträgt 0,42 g/l. Die bereitete Lösung enthält in 1000 ml  $H_2O$  400 mg Menthol.

Erregung des Uterus durch 0,01 I. E. Oxytocin. Nach Zugabe von 0,5 ml Menthollösung (= 0,2 mg reines Menthol) sofortige Aufhebung der Kontraktionstätigkeit (s. Abb. 5).



ABBILDUNG 5

Aufhebung der rhythmischen Kontraktionstätigkeit des isolierten Rattenuterus durch Menthol.

Erregung durch 0,01 I. E. Oxytocin. Bei ↓ erfolgt Zugabe von 0,2 mg Menthol. Bei S' Erneuerung der Badflüssigkeit.

## CARVON

Carvon ist der Hauptbestandteil des Oleum Carvi. Das Kümmelöl wird durch Destillation aus Carum carvi gewonnen. Die krampflösende Wirkung von Carum carvi ist schon lange bekannt. Es findet hauptsächlich Verwendung als Carminativum. Außerdem wird Carum carvi bei Darmspasmen verwendet.

Über die spasmolytische Wirkung, die Carum carvi-Extrakt aus den Rattenuterus ausübt, wurde oben berichtet.

Oleum carvi besitzt dieselben spasmolytischen Eigenschaften. 3 mg genügen, um die Kontraktionstätigkeit des Rattenuterus sofort zu unterbrechen.

Bei Fröschen wird durch 0,0095 g s.c. Carvon eine Narkose erzeugt. 0,04 g Carvon pro 100 g Frosch wirken bereits lähmend.

Die letale Dosis für das Kaninchen beträgt 0,5 g/kg. Die Wirkung erinnert an die des Thujons. Es tritt ein frühzeitiger Betäubungszustand ein, der oft tagelang anhält. Das Vergiftungsbild ist außerdem durch das Auftreten von Krämpfen gekennzeichnet.

Am überlebenden isolierten Kaninchendünndarm wirkt Carvon lähmend bei einer Konzentration von 1 Millimol/l (MG 150).

### Die Wirkung von Carvon auf die rhythmischen Kontraktionen eines isolierten Rattenuterus

3 g OLEUM CARVI werden mit 100 ml Wasser gemischt. Erregung des Rattenuterus durch 0,01 I.E. Oxytocin. Nach 3 min. Zugabe von 0,5 ml obiger Mischung (= 15 mg reines Oleum Carvi). Sofortige Kontraktionsunterbrechung. Der Uterus erschlafft noch über seinen Ausgangstonus hinaus.

Nach Erneuerung der Badflüssigkeit wird der Uterus nochmals erregt. Die Ansprechbarkeit auf Oxytocin ist in diesem Fall gemindert worden.

Anschließend Zugabe von 3 mg Oleum carvi. Die rhythmischen Kontraktionen des Uterus werden sofort unterbrochen. Die Ansprechbarkeit auf Oxytocin ist durch diese Dosis nicht beeinträchtigt worden (s. Abb. 6).



FALK beobachtete beim Warmblüter nach Ol. Pulegii-Gaben lediglich Lähmungserscheinungen.

Die Wirkung von Pulegon auf die Kontraktionen eines isolierten Ratten-  
uterus

Eine Mischung von 2 g reinem PULEGON mit 100 ml Aqua dest. wird bereitet.

Erregung des isolierten Rattenuterus mit 0,01 I.E. Oxytocin. Nach 3 min. Zugabe von 0,5 ml obiger Mischung (= 10 mg Pulegon). Die Kontraktionstätigkeit des Uterus wird sofort unterbrochen.

Nach Erneuerung der Badflüssigkeit wird versucht, den Uterus wieder zu erregen. Es treten keine Kontraktionen mehr auf. Auch mehrmaliges Ausspülen und weitere Gaben von Oxytocin bleiben ohne Erfolg. Nach längerem Zuwarten kommt die Kontraktionstätigkeit wieder langsam in Gang.

Nachdem die Ansprechbarkeit auf Oxytocin wieder hergestellt ist, erfolgt Zugabe von 0,5 mg Pulegon. Wie aus Abb. 7 zu erkennen ist, hat diese Dosis fast keinen Einfluß auf die Kontraktionstätigkeit.

Die Menge von 2,5 mg Pulegon genügt jedoch wieder, um eine Kontraktionsunterbrechung zu bewirken.

Nach Erneuerung der Badflüssigkeit und folgender Oxytosingabe kommt auch diesmal die Kontraktionstätigkeit sehr langsam in Gang.

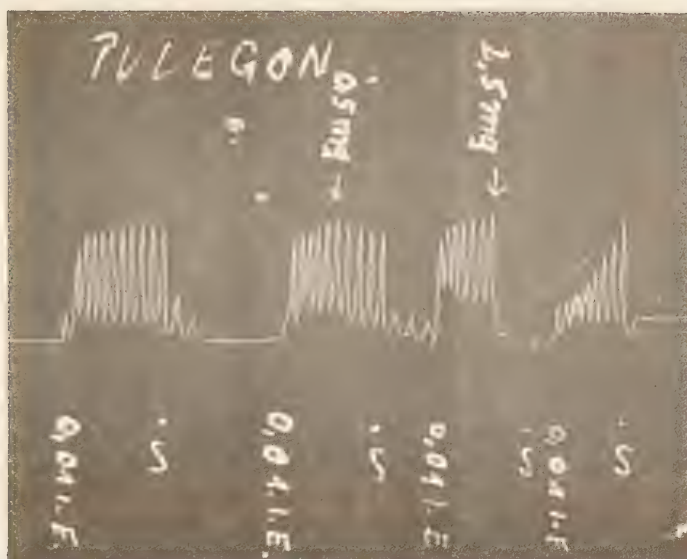


ABBILDUNG 7

Wirkung von niedrigeren Dosen PULEGON auf die Kontraktionstätigkeit des Rattenuterus.

Erregung des Uterus durch 0,01 I.E. Oxytocin, bei S' Spülung. Bei ↓ erfolgt einmal Zugabe von 0,5 ml Pulegon, das andere Mal von 2,5 ml Pulegon.

## THUJON

Thujon kommt in seiner  $\beta$ -Form im Wermutöl und im Rainfarnöl vor.

Die spasmolytische Wirkung, die Absinthum vulgare-Extrakt auf den Rattenuterus ausübt, konnte bereits oben gezeigt werden. Es darf angenommen werden, daß hier das Thujon an der Spasmolyse maßgeblich beteiligt ist.

Oleum absinthii wird durch Destillation aus Absinthum vulgare gewonnen. Den Hauptbestandteil dieses Öles bildet das Thujon. 5 mg Wermutöl bewirken eine sofortige Unterbrechung der rhythmischen Kontraktionstätigkeit des isolierten Rattenuterus.

Die spasmolytische Wirkung von reinem Thujon wird ebenfalls geprüft. 3 mg Thujon heben die rhythmischen Kontraktionen des Uterusmuskels sofort auf. Nach Zugabe von 6 mg Thujon tritt eine länger anhaltende

Lähmung auf. Erst nach wiederholten Oxytocingaben kommt die Kontraktionstätigkeit wieder langsam in Gang.

Beim Frosch ruft Thujon zuerst Krämpfe mit gesteigerter Reflexerregbarkeit hervor, dann tritt eine zentrale und periphere Lähmung ein.

Beim Kaninchen werden durch 1 ml/kg Thujon Krämpfe ausgelöst. Thujon besitzt eine dem Campher ähnliche anregende Wirkung auf das Herz.

Seit altersher ist Thujon auch noch als Abortivum bekannt. Als besonders thujonhaltige Abortiva gelten: *Thuja occidentalis* (Lebensbaum), *Juniperus Sabina* (Sadebaum), *Tanacetum vulgare* (Rainfarn) und die Salbei.

Außer diesem Thujon sind noch andere ätherische Öle als Abortiva bekannt. So der Sumpfporst (*Ledum palustre*). Das wirksame ätherische Öl ist hier der *Ledumcampher*. Ferner die Raute (*Ruta graveolens*), die römische Kamille (*Anthemis nobilis*), die Osterluzei (*Aristolochia Clematitis*), die Haselwurz (*Asarum europeum*) und Petersilienöl (*Oleum Petroselinii*), welches als APIOL im Handel ist.

Die abortive Wirkung dieser ätherischen Öle soll darauf zurückzuführen sein, daß infolge der hohen Giftdosen im kleinen Becken eine Blutüberfüllung entsteht und dadurch eine reflektorische Uteruswirkung ausgelöst wird.

#### Die Wirkung von Oleum absinthii auf die rhythmischen Kontraktionen eines isolierten Rattenuterus

1 g Oleum Absinthii wird mit 100 ml Aqua dest. gemischt.

Der Rattenuterus wird mit 0,01 I.E. Oxytocin erregt. 5 mg Oleum absinthii bewirken eine sofortige Unterbrechung der rhythmischen Kontraktionstätigkeit.

Anschließend wird derselbe Versuch mit nur 1 mg Oleum absinthii durchgeführt. In diesem Fall ist keine Erschlaffungswirkung zu beobachten (s. Abb. 8).



ABBILDUNG 8

Aufhebung der Kontraktionstätigkeit eines isolierten Rattenuterus durch OLEUM ABSINTHII.

Erregung durch 0,01 I.E. Oxytocin. Bei ↓ Zugabe von 5 mg bzw. 1 mg Oleum Absinthii. Bei S' Erneuerung der Badflüssigkeit.

Die Wirkung von Thujon auf die rhythmischen Kontraktionen eines isolierten Rattenuterus

1,2 g reines Thujon werden mit 100 ml Aqua dest. gemischt. Der isolierte Rattenuterus wird mit 0,01 I.E. Oxytocin zu rhythmischen Kontraktionen angeregt. Sofort nach Zugabe von 0,5 ml der bereiteten Mischung (= 6 mg Thujon) in das Thyrodebad werden die Kontraktionen des Uterus unterbrochen.

Nach Erneuerung der Badflüssigkeit spricht der Rattenuterus auf Oxytocin nicht mehr an. Erst nach längerer Zeit und wiederholten Oxytosingaben setzt die Kontraktionstätigkeit wieder ein.

Auch Gaben von 3 mg Thujon führten zur völligen Aufhebung der Kontraktionstätigkeit des Uterus. Hier war die Ansprechbarkeit auf Oxytocin nicht gemindert worden.

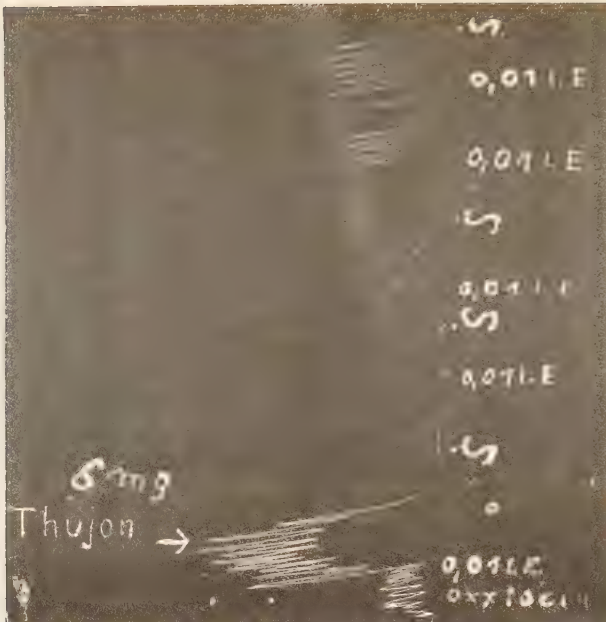


ABBILDUNG 9

Wirkung von THUJON auf den sich rhythmisch kontrahierenden Rattenuterus.

Erregung durch 0,01 I.E. Oxytocin. Bei ↓ Zugabe von 6 mg Thujon. Bei S' Erneuerung der Badflüssigkeit.

## CINEOL

Cineol kommt hauptsächlich vor im Eucalyptus- und Wurmsamenöl. Es enthält einen Sechsring mit einer -C-O-Brücke in 1, -4, -Stellung. Cineol besitzt spasmolytische Eigenschaften. Bereits 1 mg wirken auf den Rattenuterus relaxierend. 6 mg Cineol heben die durch Oxytocin ausgelöste rhythmische Kontraktionstätigkeit des Uterusmuskels völlig auf. Eine verminderte Ansprechbarkeit des Uterus auf Oxytocin wird nicht beobachtet.

Injiziert man einem Frosch 0,5 g/kg Cineol in den dorsalen Lymphsack, so tritt nur eine vorübergehende Lähmung ein. Die Tiere erholen sich wieder rasch von dem Narkosezusatz. Eine Curarewirkung, wie sie für manche ätherischen Öle besteht (z. B. Campher), ist bei Cineol nicht vorhanden.

Bei Kröten wirken 1 ml/kg nicht immer tödlich. Kaninchen vertragen sogar bis zu 5 ml s.c. ohne Störung.  
Beim Frosch ruft Cineol eine Erniedrigung der Reflexerregbarkeit hervor.

Die Wirkung von Cineol auf die rhythmische Kontraktionstätigkeit eines isolierten Rattenuterus

1 g CINEOL wird mit 100 ml Aqua dest. gemischt.

Der Rattenuterus wird durch 0,01 I. E. Oxytocin zu rhythmischen Kontraktionen angeregt.

Zugabe von 0,1 ml Cineol-Aqua-dest.-Mischung.

Es wird eine deutliche Tonusabnahme des Uterus beobachtet. Die rhythmische Kontraktionstätigkeit wird nicht unterbrochen.

Erst nach Zugabe von 6 mg Cineol werden die Kontraktionen des Uterusmuskels völlig unterbunden. Die Ansprechbarkeit auf Oxytocin ist nicht verlorengegangen.

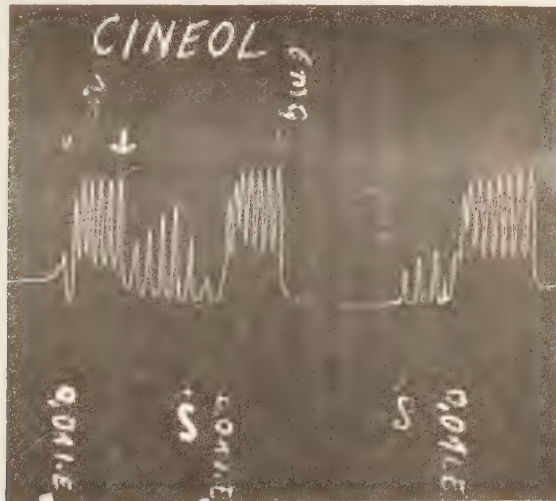


ABBILDUNG 10

Spasmolytische Wirkung von CINEOL auf den isolierten Rattenuterus.

Erregung des Uterusmuskels durch 0,01 I. E. Oxytocin. Bei ↓ Zugabe von 1 mg Cineol. Bei S\* wird die Spülflüssigkeit erneuert. Nochmalige Erregung und Zugabe von 6 mg Cineol.

## OLEUM GERANII

Oleum Geranii enthält als Hauptbestandteil Geraniol. Dieses Gemisch von ätherischen Ölen zeichnet sich durch eine besonders ausgeprägte lähmende Wirkung auf den Rattenuterus aus. Durch Zugabe von 6 mg Oleum Geranii wird der Kontraktionsmechanismus des Uterusmuskels derart geschädigt, daß an ihm keine weiteren Messungen mehr vorgenommen werden können. Auch nach 30 min. gelingt es noch nicht, ihn zu rhythmischer Kontraktionstätigkeit anzuregen. Es wurden Oxytocin-gaben bis zu 0,04 I. E. verabreicht.

### Die Wirkung von Oleum Geranii auf den isolierten Rattenuterus

1 g Oleum Geranii werden mit 100 ml Aqua dest. gemischt. Der Rattenuterus wird mit 0,01 I. E. Oxytocin zu rhythmischen Kontraktionen angeregt. Nach 3 min. Zugabe von 0,5 ml obiger Mischung (= 6 mg Oleum Geranii) in das Tyrodebad. Die Kontraktionstätigkeit des Uterusmuskels wird sofort unterbrochen.

Nach Erneuerung der Badflüssigkeit gelingt es nicht, den Uterus wieder zu Kontraktionen anzuregen. Auch nach längerer Zeit und durch Oxytocingaben bis zu 0,04 I. E. wird nur noch eine schwache Kontraktionstätigkeit ausgelöst (s. Abb. 11).



## OLEUM CITRONELLI

Oleum Citronelli enthält als Hauptbestandteil Citronenellal. Es kann gezeigt werden, daß Ol. Citron. starke spasmolytische Eigenschaften besitzt. 4 mg genügen, um eine völlige Erschlaffung des Rattenuterus zu bewirken. Die Ansprechbarkeit des Uterusmuskels auf Oxytocin ist durch diese Menge Ol. Citron. für einige Zeit verloren.

### Die Wirkung von Oleum Citronelli auf den isolierten Rattenuterus

1 g OLEUM CITRON. wird mit 100 ml Aqua dest. gemischt. Der Rattenuterus wird mit 0,01 I. E. Oxytocin zu rhythmischen Kontraktionen angeregt. 4 mg O. Citronelli unterbricht die Kontraktionstätigkeit des Uterusmuskels.

Nach Erneuerung der Badflüssigkeit wird versucht, den Uterus wieder zu erregen. Die Oxytosingabe in das Tyrodebad ist wirkungslos. Erst nach einiger Zeit kommt die Kontraktionstätigkeit wieder langsam in Gang (s. Abb. 12).

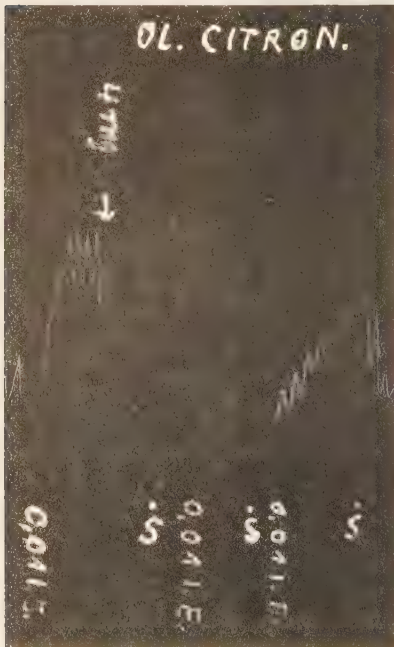


ABBILDUNG 12

Aufhebung der Kontraktions-  
tätigkeit des isolierten Ratten-  
uterus durch OLEUM CITRO-  
NELLI.

Erregung des Uterus durch  
0,01 I. E. Oxytocin. Bei ↓  
Zugabe von 4 mg ol. Citron.  
Bei S' Erneuerung der Bad-  
flüssigkeit. Weitere Zugaben  
von Oxytocin.

## BORNEOL

Borneol kann man chemisch vom Campher ableiten. Bei der Reduktion von Campher mit Natrium und Alkohol bildet sich ein sekundärer Alkohol, das Borneol.

Eine wässrige Borneollösung, die 5 mg Borneol enthält, bewirkt eine sofortige Aufhebung der rhythmischen Kontraktionstätigkeit eines Rattenuterus. Eine Schädigung des Kontraktionsmechanismus wird nicht beobachtet.

Im Baldrian ist ein ätherisches Öl enthalten, das aus Estern des Borneols und der Valeriansäure besteht. Beim Trocknen der Droge entwickelt sich freies Borneol und Valeriansäure. In dieser Valeriansäure sah man früher die Wirkung des Baldrians. Heute wird die Wirkung des ätherischen Öles in der Baldrianwurzel bestritten.

Die letale Dosis für Borneol am Meerschweinchen beträgt 0,8 - 0,9 g/kg per os.

Das Vergiftungsbild ähnelt dem des Menthol. 0,02 g Borneol s.c. bewirkt beim Frosch Unterdrückung der willkürlichen und der Reflexbewegungen, Stillstand der Atmung und schließlich völlige Lähmung. Borneol lähmt zuerst das Zentralnervensystem, dann die nervösen motorischen Endplatten.

### Die Wirkung von Borneol auf den isolierten Rattenuterus

500 mg BORNEOL-Kristalle werden in 100 ml Aqua dest. gelöst (H<sub>2</sub>O-Löslichkeit 0,64 g/l).

Erregung des Rattenuterus durch 0,01 I. E. Oxytocin.

Zugabe von 5 mg Borneol. Die rhythmischen Kontraktionen des Uterus werden unterbrochen. Nach Erneuerung der Badflüssigkeit wird der Uterus nochmals erregt. Die Ansprechbarkeit auf Oxytocin ist nicht verlorengegangen.

## CAMPHER

Campher wirkt auf den isolierten Rattenuterus spasmolytisch. Die Dosis von 0,35 mg bewirkt eine sofortige Aufhebung der rhythmischen Kontraktionstätigkeit.

Die letale Dosis für weiße Ratten wird mit 1,0 mg pro g Ratte angegeben. Für Katzen beträgt die tödliche Dosis per os 1 g/kg, für Hunde 2 g/kg.

Das Vergiftungsbild bei Kaltblütern besteht in einer allgemeinen Lähmung. Bei Warmblütern wird die allgemeine Lähmung durch die gesteigerte motorische Erregbarkeit verdeckt. Es resultieren hier infolge Erregung der Medulla oblongata epileptische Anfälle. Wässrige Campherlösungen (1:1000) rufen angeblich starke Tonussteigerung und rhythmische Kontraktionen der glatten Muskulatur des Blutegels hervor.

Ebenso soll Campher bei Applikation auf die äußere Darmfläche lokale Kontraktionen hervorrufen. In höheren Dosen wirkt es lähmend. Campher vermindert den Tonus der Gallenblase. Der virginelle Uterus von Meerschweinchen soll nach Campher eine maximale Tonuszunahme aufweisen (HOUBEN (26)).

#### Die Wirkung von Campher auf die rhythmischen Kontraktionen eines isolierten Rattenuterus

0,7 g Campher werden mit 1000 ml Aqua dest. gemischt.

Erregung des isolierten Rattenuterus durch 0,01 I. E. Oxytocin zu rhythmischen Kontraktionen.

Von der Campher-Aqua-dest.-Mischung werden 0,5 ml (= 0,35 mg Campher) in das Tyrodebad gegeben. Sofort nach Zugabe dieser 0,35 mg Campher hören die rhythmischen Kontraktionen des Uterusmuskels auf.

Nach Erneuerung der Badflüssigkeit und nochmaliger Erregung erfolgt Zugabe von 0,75 mg Campher.

Die Ansprechbarkeit auf Oxytocin geht in keinem Fall verloren (s. Abb. 13).

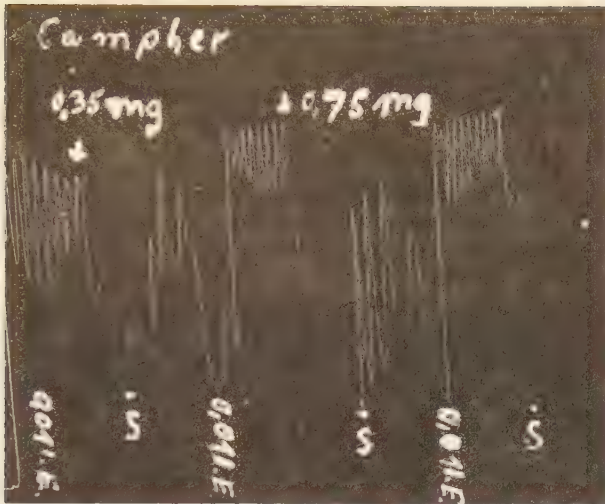


ABBILDUNG 13

Wirkung von Campher auf die rhythmische Kontraktionstätigkeit des isolierten Rattenuterus.

Erregung des Uterus durch 0,01 I.E. Oxytocin. Bei ↓ einmal Zugabe von 0,35 mg, hierauf von 0,75 mg Campher. Bei S\* wurde das Spülbad erneuert.

#### 4. Äthylalkohol, Äthyläther und Aceton

In diesem Kapitel sollen drei bekannte Narcotica abgehandelt werden. Die spasmolytischen Eigenschaften dieser Stoffe sind schon lange bekannt.

Außerdem finden diese Stoffe sehr oft Verwendung als Lösungsmittel.

Alkohol, Äther und Aceton bewirken eine Tonusabnahme eines sich rhythmisch kontrahierenden Rattenuterus. Es müssen jedoch sehr hohe Dosen angewendet werden, die etwa der zehn- bis hundertfachen Menge der ätherischen Öle entsprechen:

|              |        |        |       |
|--------------|--------|--------|-------|
| ÄTHYLALKOHOL | 250 mg | ACETON | 70 mg |
| ÄTHYLÄTHER   | 70 mg  |        |       |

Die spasmolytische Wirkung von Äthylalkohol, Äthyläther und Aceton auf den isolierten Rattenuterus

a.) Äthylalkohol

Erregung des isolierten Rattenuterus durch 0,01 I. E. Oxytocin.

Die Gabe von 10 mg und 40 mg Äthylalkohol in das Tyrodebad ist ohne jede Wirkung. Erst die Dosis von 250 mg Äthylalkohol bewirkt eine geringe Erschlaffung des Uterusmuskels (s. Abb. 14).

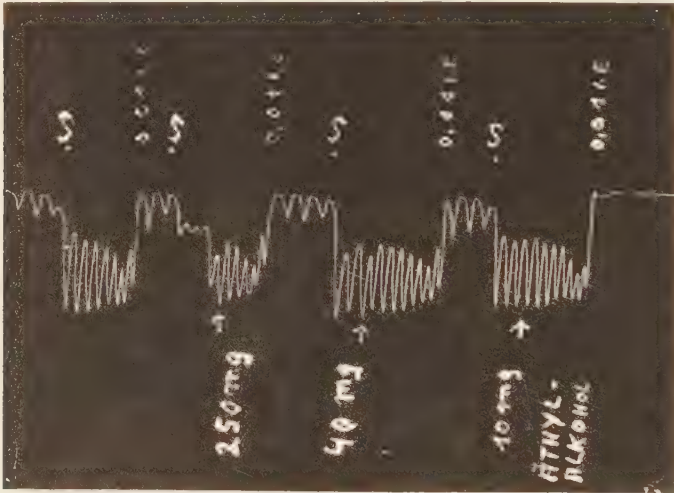


ABBILDUNG 14

Wirkung von ÄTHYLALKOHOL auf die rhythmische Kontraktionstätigkeit des Rattenuterus.

Erregung des Uterus durch 0,01 I. E. Oxytocin. Bei ↓ erfolgt Zugabe von 10 mg bzw. 40 mg Äthylalkohol. Bei S' wurde jeweils das Tyrodebad erneuert.

b.) Äthyläther

Der isolierte Rattenuterus wird durch 0,01 I. E. Oxytocin zu rhythmischen Kontraktionen angeregt.

Nach 3 min. erfolgt Zugabe von 70 mg Äthyläther in das Tyrodebad. Deutliche Tonusabnahme des Uterusmuskels. Die rhythmische Kontraktionstätigkeit bleibt erhalten.

## c.) Aceton

Erregung des Rattenuterus durch 0,01 I. E. Oxytocin. Nach Zugabe von 30 mg Aceton kann nur ein sehr geringer Relaxations-Effekt beobachtet werden. Die Gabe von 70 mg Aceton bewirkt eine mittlere Tonusabnahme des Uterusmuskels.

## 5. Die uterotrope Wirkung der Phytinsäure

Für die spasmolytische Wirkung von *Pisum sativum*, *Sinapis nigra*, *Helianthus annuus* u. a. konnte keine der bisher angeführten Stoffgruppen verantwortlich gemacht werden. Beim weiteren Studium von Pflanzenanalysen fiel auf, daß in diesen Pflanzen eine Substanz, die Phytinsäure, enthalten ist. Tatsächlich gelang es nachzuweisen, daß diese Phytinsäure die rhythmische Kontraktionstätigkeit eines Rattenuterus zu unterbrechen vermag. Dies geschah sowohl am isolierten Uterusmuskel, als auch am Rattenuterus in situ. Eine durch *Solanum tuberosum*-Extrakt erzeugte Kontraktur wurde ebenfalls gelöst.

Wie diese spasmolytische Wirkung zustande kommt, ist nicht bekannt. Ob es sich dabei um eine Störung des Ionengleichgewichtes, insbesondere um eine Beeinflussung des  $\text{Ca}^{+}$ -Spiegels im Tyrodebad bzw. im Blutserum handelt, oder ob ein direkter Einfluß auf die Uterusmuskulatur ausgeübt wird, bleibt einer weiteren Klärung vorbehalten.

In folgenden von mir untersuchten Pflanzen, welche sich durch spasmolytische Eigenschaften auszeichneten, ist Phytinsäure enthalten:

|                                       |                                   |
|---------------------------------------|-----------------------------------|
| <i>Pisum sativum</i> (grüne Frucht)   | <i>Helianthus annuus</i> (Samen)  |
| <i>Lupinus angustifolius</i> (Staude) | <i>Dahlia variabilis</i> (Knolle) |
| <i>Sinapis nigra</i> (Samen)          | <i>Avena sativa</i> (Samen)       |
| <i>Zea Mays</i> (Samen)               | <i>Trigonella sativa</i> (Samen)  |
| <i>Brassica Napus</i> (Samen)         | <i>Panicum milaceum</i> (Samen)   |
| <i>Hordeum sativum</i> (Samen)        | <i>Beta vulgaris</i> (Samen)      |

Chemische Eigenschaften der Phytinsäure

Phytinsäure leitet sich ab vom Inosit, einem cyclischen sechswertigem Alkohol. Hierbei sind die sechs alkoholischen Gruppen mit sechs Phosphormolekülen verestert.

Phytinsäure hat ein Molekulargewicht von 660.

Die freie Säure ist eine dicke gelbe Flüssigkeit, die mit Wasser mischbar ist, leicht löslich in Alkohol, Ätheralkohol und Glycerin, ziemlich löslich in absolutem Alkohol, unlöslich in Äther, Chloroform und Eisessig. Sie ist optisch inaktiv. Die freie Säure reagiert stark sauer und wird aus wässriger Lösung durch Metallsalze gefällt. Das Mg-Salz ist in Essigsäure leicht, die Ca-Verbindung schwer löslich, die Ba-, Sr-Fällung fast unlöslich. Die Lösungen der Mg- und Ca-Salze in Essigsäure trüben sich stark beim Erhitzen, beim Erkalten werden sie wieder klar.

Das Ca- Mg-Salz der Phytinsäure wird Phytin genannt.

Phytinsäure fällt saure und neutrale Lösungen von pflanzlichen und tierischem Eiweiß. Sie liefert beim Destillieren mit glasiger Phosphorsäure Furfurol. Damit war bewiesen, daß in der von ihrem Entdecker POSTERNAK (1903) früher irrtümlich für ein Formaldehydderivat gehaltenen Verbindung Inosit präformiert ist.

#### Nachweis:

Bei Zimmertemperatur bildet sich kein Niederschlag bei Gegenwart von Säuren und Ammoniumnitrat.

Magnesiamixtur gibt eine gallertige Fällung, die aus einem Ammonium-Magnesium-Salz der Inosithosphorsäure besteht. Ferrichlorid fällt die Inosithosphorsäure auch aus schwach saurer Lösung.

#### Quantitativer Nachweis:

Phytinsäure läßt sich bei Gegenwart von 0,6 % Salzsäure und ebensoviel HCL enthaltenden Eisen (3)chloridlösung von 0,05 - 0,2 % Eisen-gehalt bequem gegen Rhodanammonium als Indikator titrieren, wenn die Phytinkonzentration etwa zu 0,03 % im Ausgangsvolumen von 100 ml Lösung gewählt wird. Jedem mg Eisen entspricht dann ziemlich genau 1,19 mg Phytin-Phosphor.

#### Darstellung:

Das Salz der Phytinsäure, das Phytin, wird mit Schwefelsäure versetzt und extrahiert mit Alkohol-Äther. Nach dem Verdunsten des Lösungsmittels behandelt man mit Alkali, fällt dann mit einem Erdalkali oder Schwermetallsalz und zerlegt den Niederschlag mit Schwefelwasserstoff. Die beste Quelle für das hierzu nötige Phytin ist die Maisweiche.

### Spaltung der Phytinsäure:

Bei 85°C und bei Anwesenheit von 1,5 n Säurekonzentration erfolgt die hydrolytische Spaltung fast völlig. Die Phytinsäure wird dabei in Inosit und Phosphorsäure zerlegt.

Im Pflanzen- und Tierreich wird die Phytinsäure durch ein spezifisches Ferment, die Phytase, gespalten. Diese Phytase konnte aus Reis, Weizen (SUZUKI 1907), und Mais durch Extraktion und Alkoholfällung dargestellt werden. Phytase kommt auch noch vor in Hefen, *Pichia farinosa*, *Mycoderma*, *A. Takahadi* und im Pilz *Aspergillus oryzae*.

Wurzeln, Knollen und grüne Blätter enthalten relativ viel Phytasen. Daher ist es verständlich, daß eben in grünen Blättern und Wurzeln weniger Phytinsäure anzutreffen ist.

Für verschiedene Verdauungsfermente des Darmkanals ist die Spaltung nicht möglich. Da aber vielfach Bakterien und andere Bedingungen wirksam werden, ergibt sich ein durchaus verschiedenes Verhalten der Tiere. Schweine vermögen den Phytinphosphor durch Spaltung gut auszunützen. Ratten und Menschen scheiden ca. 50 % des Phytin wieder aus, die Ausscheidung erfolgt im Kot.

### Vorkommen der Phytinsäure

Phytinsäure ist phosphor-organischer Reservestoff der Pflanzen. Als Phosphatid bzw. Lipoid kommt Inosit in der Substanz der menschlichen Tuberkelbazillen, sowie im Gehirn vor.

Phytinsäure kommt in folgenden Pflanzen vor:

#### FAM. PINACEAE

*Pinus cembra* L., Zirbelkiefer (Same), *Picea excelsa* LK. (Same)

#### FAM. GRAMINEAE

*Zea Mays* L. (Frucht, Keime), *Oryza sativa* L. Reis (Frucht, Embryo, Kleie), *Avena sativa* L., *Hordeum sativum* Jess., *Triticum sativum* LMK.

#### FAM. LILIACEAE

*Allium cepa* L. Zwiebel

## FAM. JUGLANDACEAE

*Juglans regia* L. (Walnußbaum) (Samen)

## FAM. FASACEAE

*Castanea vesca* Gaertn. Edelkastanie (Blätter)

## FAM. MORACEAE

*Cannabis sativa* L. Hanf (Samen)

## FAM. CHENOPODIACEAE

*Beta vulg.* L. var. *Rapa* Zuckerrübe

## FAM. CRUCIFERAE

*Brassica campestris* (Samen), *Sinapis nigra* Senf, *Brassica juncea* Indischer Senf

## FAM. LEGUMINOSEA

*Lupinus luteus* L., *Lupinus albus* L., *Ervum lens* L., *Vicia Faba* L., *Pisum sativum* L., *Pisum arvense*, *Lathyrus sativus* L., *Cicer arietinum*

## FAM. EUPHORBIACEAE

*Joannesia princeps* Vill.,

## FAM. ACERACEAE

*Acer saccharinum* (Zuckerahorn)

## FAM. VITACEAE

*Vitis vinifera* L. Weinstock

## FAM. MALVACEAE

Gossypium specios

## FAM. ASCEPIADACEAE

Gumnema silvestre R. Br. (Blätter)

## FAM. PEDALIACEAE

Sesamum indicum

## FAM. CUCURBITACEAE

Cucumis sativus L. Gurke, Cucurbita Pepol. (Kürbis)

## FAM. COMPOSITAE

Helianthus annuus L., Dahlia variabilis

## PILZE (ASCOMYCETES)

Aspergillusarten

Pharmakologische Wirkung der Phytinsäure

Wie bei den Phosphaten, Oxalaten und Flouriden ist das Vergiftungsbild gekennzeichnet durch das Auftreten von Paresen, Krämpfen, Muskelschwirren und Diarrhöen. Die letale Dosis per os liegt wie bei den Phosphaten bei ca. 26 - 27 ml Normallösung pro kg Tier. Dosis letalis bei subcutaner Injektion wie bei den Phosphaten 15 - 16 mg Äquivalente pro kg Kaninchen. Bei i. v. - Injektion ist Natriumphytat weit giftiger als die Phosphate und Oxalate. Letale Dosis 3 ml 1/5 n-Lösung pro 20 gr Maus intraperitoneal.

Am Froschherzen rufen Dosen von 0,1 ml 1/10 n-Lösung fast sofortigen Stillstand in der Diastole hervor. Am Dünndarm wird Tonus und

Peristaltik vermehrt. Die Blutgerinnung wird gehemmt. Bei Kaninchen wird die Temperatur erhöht. Alle diese Giftwirkungen sollen durch die Calciumfällenden Eigenschaften der Inositphosphorsäure zu erklären sein.

Bekannt ist außerdem die rachitogene Wirkung der Phytinsäure. Werden längere Zeit nur stark phytinsäurehaltige Nahrungsmittel gegessen, so kann es infolge der Calciumfällung zum Erscheinungsbild einer Rachitis kommen. In altem Mehl, Sauerteig z. B. sind zahlreiche Phytasen enthalten, welche die Phytinsäure spalten und dadurch die Calciumresorption aus diesen Nahrungsmitteln fördern. Schrotbrot dagegen enthält wenig Phytasen und viel Phosphate. Es kann daher so zur Auflösung einer Rachitis beitragen.

In der Pharmazie wird Phytin als leicht resorbierbares Phosphorpräparat verwendet. Unter dem Handelsnamen PHYTIN<sup>R</sup> kommt es zur Anwendung bei Skrofulose, Tuberkulose und Anämie.

#### 1.) Aufhebung der rhythmischen Kontraktionen eines isolierten Rattenuterus durch Phytinsäure

70 % Phytinsäure, die in Wasser gelöst ist, wird weiter verdünnt. Erregung des isolierten Rattenuterus durch 0,01 I. E. Oxytocin. Nach 3 min. Zugabe von 15 mg Phytinsäure, in Wasser gelöst. Die Kontraktionen des Uterus werden sofort unterbrochen.

Anschließend Zugabe von 1,5 mg, 1,0 mg und 0,35 mg Phytinsäure. In diesen Fällen ist eine Tonusabnahme des Uterus zu beobachten, während die rhythmischen Kontraktionen erhalten bleiben.

Eine Schädigung des Kontraktionsmechanismus ist in keinem der Fälle zu beobachten (s. Abb.15).

#### 2.) Lösung einer durch Solanum-tuberosum-Extrakt (Keime) erzeugten Uteruskontraktur durch Phytinsäure

Diesmal wird der Rattenuterus nicht durch Oxytocin zu rhythmischen Kontraktionen angeregt, sondern durch SOLANUM TUBEROSUM-Extrakt (gewonnen aus den Keimen), in eine Kontraktur versetzt. 0,5 ml dieses Extraktes reichen aus.

Sofort nach Zugabe von 7 mg Phytinsäure wurde die Kontraktur gelöst.



ABBILDUNG 15

Wirkung von PHYTINSÄURE auf den sich rhythmisch kontrahierenden isolierten Rattenuterus.

Erregung des Uterus durch 0,01 I. E. Oxytocin. Bei ↓ erfolgt Zugabe von 15 mg bzw. 1,5 mg, 0,35 mg, 1,0 mg Phytinsäure. Bei S wird die Badflüssigkeit erneuert.

### 3.) Wirkung der Phytinsäure auf die rhythmische Kontraktionstätigkeit eines Rattenuterus in situ

Eine weibliche Ratte wird narkotisiert. Um etwaige Beeinträchtigungen der Uterusmotilität durch die bekannten Narcotica wie Äthyläther u. a. zu vermeiden, wird eine Urethannarkose durchgeführt. Dazu müssen der Ratte 1,0 g/kg Lebendgewicht s.c. verabreicht werden. Von dem kristallinen Urethan wird eine 10 % Lösung hergestellt.

Ca. 15 min. nach Applikation dieser Lösung ist das Tier völlig narkotisiert.

Durch einen Längsschnitt wird das Abdomen eröffnet. Ein Uterushorn wird an seinem ovariellen Ende losgetrennt und freipräpariert. Dabei ist genau darauf zu achten, daß die arterielle Blutversorgung nicht gestört wird. Jetzt wird der Uterus herausgeklappt und an seinem freien Ende mit einem Faden für die spätere Registrierung der Bewegungen über einen Schreibhebel verbunden. Ein zylindrisches, senkrecht zum Abdomen stehendes Glasrohr von ca. 10 cm Länge und 2 cm Durchmesser wird zwischen Haut und Muskulatur eingenäht. Der Uterus wird dahineingeklappt. In dieses Rohr fließt ständig Tyrodelösung, so daß der Uterus immer von Flüssigkeit umspült ist.

In die freipräparierte V.femoralis werden 0,2 I. E. Oxytocin gespritzt. Die spontanen Uteruskontraktionen werden verstärkt. Nach ca. 4-5 min. haben die Kontraktionen ihr Maximum erreicht.

Die Phytinsäuremengen werden in 0,3 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst.

Zuerst werden 10 mg Phytinsäure i.v. verabreicht. Nach kurzer Zeit kann man ein Absinken der Kurve beobachten (s. Abb. 16). Dann wird erneut Oxytocin gespritzt. Die Kontraktionen verstärken sich. Die Uterusmotilität war in keiner Weise beeinträchtigt worden.

Dieser Versuch wurde einige Male an verschiedenen Versuchstieren mit dem gleichen Ergebnis wiederholt (s. Abb. 16 und 17).

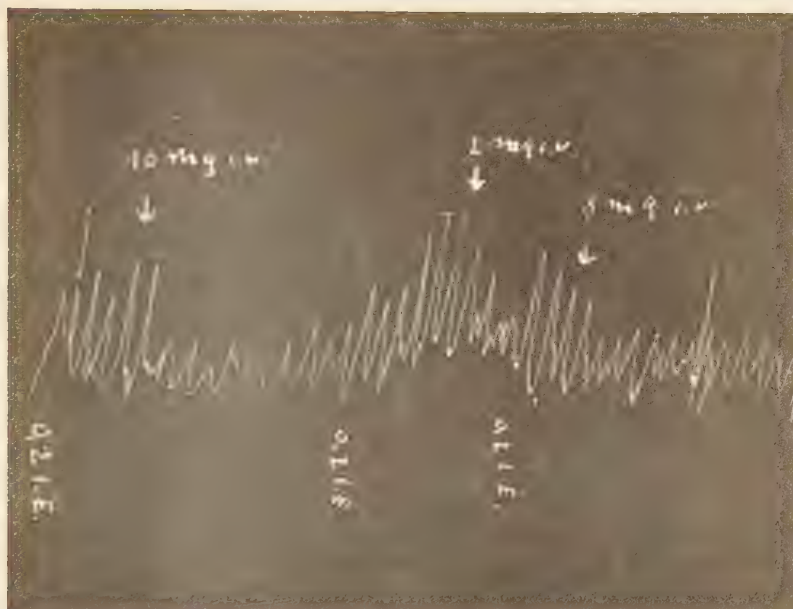


ABBILDUNG 16

Spasmolytische Wirkung von PHYTINSAURE auf den Rattenuterus in situ. Erregung des Uteri durch 0,2 I.E. Oxytocin i.v. Bei ↓ werden 10 mg bzw. 2 mg bzw. 8 mg Phytinsäure i.v. verabreicht.

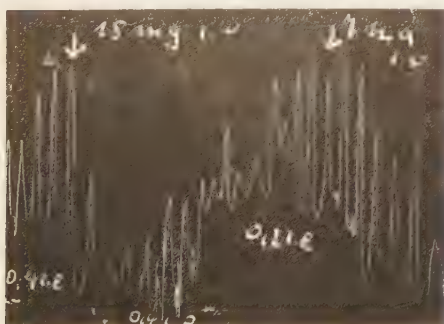


ABBILDUNG 17

Spasmolytische Wirkung von Phytinsäure auf den Rattenuterus in situ.

Erregung des Uterus durch 0,4 I.E. Oxytocin. Bei ↓ i.v. 15 mg bzw. 7 mg PHYTINSAURE

## 6. Die Wirkung synthetischer Spasmolytica auf den isolierten Rattenuterus

An dieser Stelle sollen hauptsächlich solche Spasmolytica untersucht werden, die sich durch eine besonders uterotrope Wirkung auszeichnen.

### Erantin<sup>R</sup>

Erantin ist chemisch gesehen ein Aminoalkohol mit der Bezeichnung  $\alpha$ -4-Dimethylamino-1,2-dephenyl- $\epsilon$ -methyl-2-propionyloxybutan als Hydrochlorid in der D-Form, auch D-Propoxyphen genannt.

Es bildet als Hydrochlorid geruchlose Kristalle von leicht bitterem Geschmack und ist in Wasser, Äthanol, Aceton und Chloroform löslich, in Äther und Benzol wenig löslich.

JUNG (31) (1962) gibt die mittlere prozentuale Erschlaffungswirkung der K-Kontraktur von 1 mg/% ERANTIN am isolierten Rattenuterus mit  $41,74 \pm 3,0$  an.

In dem mit Erantin durchgeführten Versuch wird sofort nach Verabreichung des Spasmolyticum eine Unterbrechung der durch Oxytocin ausgelösten rhythmischen Kontraktionen beobachtet. Die Ansprechbarkeit des Uterus auf Oxytocin geht für einige Zeit verloren. Die verabreichte Erantin-Menge beträgt 0,9 mg, 1 ml der Badflüssigkeit enthält also 0,07 mg Erantin.

### Die Wirkung von Erantin auf den isolierten Rattenuterus

Der isolierte Rattenuterus wird durch 0,01 I. E. Oxytocin zu rhythmischen Kontraktionen angeregt. Nach 3 min. Zugabe von 0,9 mg Erantin.

Die Kontraktionstätigkeit des Uterus wird unterbrochen.

Nach Erneuerung der Badflüssigkeit wird versucht, den Uterus durch Oxytosingabe wieder zu erregen. Es treten jedoch keine Kontraktionen mehr auf. Erst nach längerem Zuwarten und wiederholten Oxytosingaben kommt die Kontraktionstätigkeit des Rattenuterus wieder langsam in Gang (s. Abb. 18).

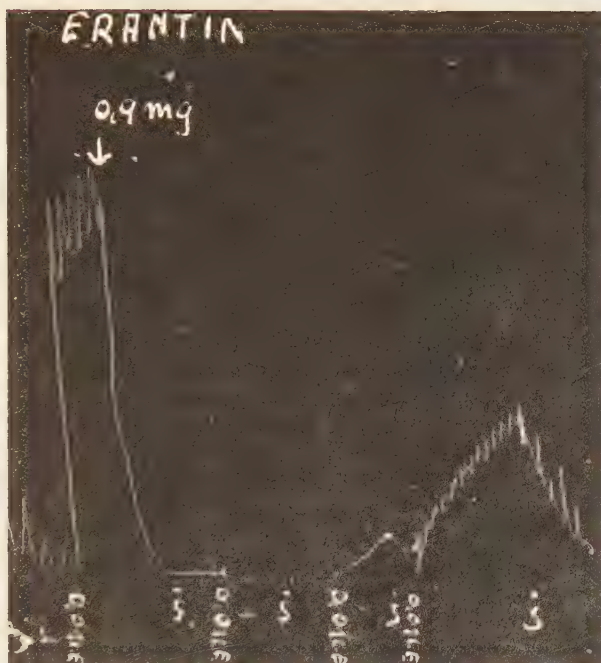


ABBILDUNG 18

Spasmolytische Wirkung von ERANTIN auf den sich rhythmisch kontrahierenden isolierten Rattenuterus.

Erregung des Uterus durch 0,01 I.E. Oxytocin. Bei Zugabe von 0,9 mg Erantin. Bei S<sup>\*</sup> Spülung.

### Monzal<sup>R</sup>

Monzal gehört in die Reihe der muskulotrop wirksamen Diaryl-dialkyl-amino-alkane. Chemisch gesehen ist es ein 1-(3,4-Dimethoxyphenyl)-1-di-methylamino-4-phenyl-butanhydrochlorid.

ENGELHORN und SCHMIDT (16) (1956) prüften die spasmolytische Wirkung von Monzal am Uterus in situ (Ratte). Sie zeigten, daß 10 mg/kg Monzal den Dauerspasmus einer i.v.-Oxytocindauerinfusion löst.

JUNG (36) (1962) gab für die mittlere prozentuale Erschlaffungswirkung der K-Kontraktur von 1 mg% Monzal  $44,17 \pm 5,1$  an.



Die Wirkung von Monzal auf den isolierten Rattenuterus

Der isolierte Rattenuterus wird durch 0,01 I. E. Oxytocin zu rhythmischen Kontraktionen angeregt.

Sofort nach Zugabe von 2 mg Monzal hört die Kontraktionstätigkeit auf.

Nach Erneuerung der Spülbadflüssigkeit wird versucht, den Uterus wieder durch Oxytocin anzuregen. Auch Oxytocingaben bis zu 0,04 I. E. bleiben ca. 30 min. ohne Erfolg. Auch danach können keine rhythmischen Kontraktionen mehr ausgelöst werden. Auf Oxytocin kam es zu einer Kontraktur des Uterusmuskels (s. Abb. 19).

### Escorpal R

Escorpal hat die chemische Formel Diphenylcarbaminsäure-(2-diäthylaminoäthyl)-thioester-hydrochlorid.

WIRTH zeigte, daß die DE<sub>50</sub> (= Dosis, die den Tonus um 50 % herabsetzt) für den durch Hypophysin erregten isolierten Kaninchenuterus für Escorpal bei 50 mg/l liegt.

In den von mir durchgeführten Versuchen genügen 0,1 mg Escorpal, um die rhythmischen Kontraktionen des Uterus sofort zu unterbrechen und eine Tonusabnahme zu bewirken. 1 ml Badflüssigkeit, in dem der Uterus suspendiert ist, enthält 0,008 mg Escorpal. Die Zugabe von 2 mg Escorpal hat eine sofortige Tonusabnahme zur Folge. In jedem Falle konnten nach Escorpalgaben keine rhythmischen Kontraktionen mehr ausgelöst werden.

Die Wirkung von Escorpal auf den isolierten Rattenuterus

Die Wirkung von 0,05 mg, 0,1 mg und 2,0 mg Escorpal auf die rhythmische Kontraktionstätigkeit des isolierten Rattenuterus wird untersucht.

Der Uterusmuskel wird durch 0,01 I. E. Oxytocin zu rhythmischen Kontraktionen angeregt. Sofort nach Zugabe von 0,1 mg Escorpal kommt es zur Aufhebung der Kontraktionstätigkeit des Uterus. Man kann eine Tonusabnahme beobachten. Nach Erneuerung des Spülbades gelingt zwar eine nochmalige Erregung des Uterusmuskels, es treten aber keine rhythmischen Kontraktionen mehr auf. Der Uterus ist in eine Kontraktur versetzt worden. Die Verabreichung von 0,05 mg Escorpal hat denselben Effekt.

Zugabe von 2,0 mg Escorpal bewirkt eine schnelle Tonusabnahme.



ABBILDUNG 20

Spasmolytische Wirkung von ESCORPAL auf die Kontraktionstätigkeit des Rattenuterus.

Erregung durch 0,01 I.E. Oxytocin. Bei ↓ Zugabe von 0,1 mg bzw. 0,05 mg Escorpal. Bei S' Spülung.



ABBILDUNG 21

Spasmolytische Wirkung von ESCORPAL auf die rhythmische Kontraktionstätigkeit des Rattenuterus.

Erregung des Uterus durch 0,01 I.E. Oxytocin. Bei ↓ Zugabe von 2,0 mg Escorpal. Bei S' Erneuerung der Badflüssigkeit.

### Dolantin R

Dolantin ist chemisch gesehen 1-Methyl-4-phenylpiperidin-4-carbonsäure-äthylester-hydrochlorid.

JUNG (31) (1962) konnte keine Lösung der K.-Kontraktur durch Dolantin beobachten. Er fand bei der Untersuchung dieses Spasmolyticum eher eine leichte Verstärkung der K-Kontraktur.

Auch am isolierten Rattenuterus, der durch Oxytocin zu rhythmischen Kontraktionen angeregt worden war, konnte er für Dolantin keine einheitliche Wirkung erkennen.

In dem von mir durchgeführten Versuch bewirken 0,6 mg Dolantin (= 4,6 mg/%) eine starke Tonusabnahme des Uterusmuskels.

Bei einer Spülbadkonzentration von 0,46 mg% wirke Dolantin noch spasmolytisch auf den Uterus (Abb. 22).

Die Wirkung von Dolantin auf den isolierten Rattenuterus

Der isolierte Rattenuterus wird durch 0,01 I.E. Oxytocin zu rhythmischen Kontraktionen angeregt.

Nach 3 min. werden 12,5 mg Dolantin in das Tyrodebad gegeben.

Sofort nach Verabreichung dieser Dolantinmenge wird die Kontraktionsfähigkeit des Uterusmuskels unterbrochen, der Tonus sinkt auf die Ausgangslage ab.

Nach Erneuerung der Spülflüssigkeit wird der Uterus wieder erregt. Es können durch Oxytosingaben keine rhythmischen Kontraktionen mehr ausgelöst werden.

Dieselbe Wirkung haben Dolantingaben von 5 mg und 0,5 mg.

Die Dosis von 0,06 mg Dolantin wirkt noch leicht relaxierend auf den Uterus (s. Abb. 22).



ABBILDUNG 22

Spasmolytische Wirkung von DOLANTIN auf den isolierten Rattenuterus.

Erregung des Uterus durch 0,01 I.E. Oxytocin. Bei ↓ Zugabe von 12,5 bzw. 0,6 mg Dolantin. Bei S\* wurde jeweils das Tyrodebad erneuert.

### Librium R

Librium enthält als Wirkstoff 7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxyd.

BERGER (6) (1963) konnte an isolierten menschlichen Uterussegmenten nach Verabreichung von  $1 \cdot 10^{-5}$  bis  $5 \cdot 10^{-5}$  g Librium eine Relaxation beobachten, die den entspannenden Effekt von Papaverin ungefähr um das Zwanzigfache übertraf.

In dem von mir durchgeführten Versuch werden 1 mg Librium verabreicht. Die Libriumkonzentration des Tyrodebades betrug also 7,6 mg%.

Die rhythmische Kontraktionstätigkeit des isolierten Rattenuterus werden sofort nach Verabreichung dieser Dosis unterbrochen.

Der Tonus des Uterus kehrt in seine Ausgangslage zurück.

Diese Wirkung von Librium konnte auch von JUNG (31) (1962) bestätigt werden.

### Die Wirkung von Librium auf den isolierten Rattenuterus

Der Rattenuterus wird durch 0,01 I. E. Oxytocin zu rhythmischen Kontraktionen angeregt.

20 mg Librium werden in 10 ml Aqua dest. gelöst.

Die rhythmische Kontraktionstätigkeit des Uterus wird durch 1 mg Librium sofort aufgehoben. Der Tonus des Uterusmuskels nimmt ab.

Nach Erneuerung des Spülbades werden durch Oxytocin wieder rhythmische Kontraktionen ausgelöst (s. Abb. 23).



ABBILDUNG 23

Spasmolytische Wirkung von LIBRIUM auf den isolierten Rattenuterus.

Erregung des Uterus durch 0,01 I.E. Oxytocin. Bei ↓ Zugabe von 1 mg Librium. Bei S\* Erneuerung der Spülflüssigkeit.

## ZUSAMMENFASSUNG

Der erste Teil dieser Arbeit befaßt sich mit einem im Pflanzenreich vorkommenden Enzym, welches die Fähigkeit besitzt, das Hormon Oxytocin abzubauen.

Einleitend wird eine kurze Darstellung des Hormons Oxytocin gegeben. Dann werden oxytocinabbauende Fermente, wie sie im Tierreich vorkommen, besprochen.

Die von SEMM entdeckte Phyto-Oxytocinase unterscheidet sich von diesen Fermenten nur wenig. In eigenen Versuchen wird die Enzymaktivität verschiedener Pflanzenextrakte untersucht. Mit der chemischen Bestimmungsmethode nach TUPPY kann in zahlreichen Pflanzen ein oxytocinabbauendes Prinzip nachgewiesen werden. Die gefundenen Werte zeigen eine starke Abhängigkeit vom pH-Wert. So ist in jenen Pflanzen, deren Milieu neutral oder schwach alkalisch ist, eine stärkere Fermentaktivität anzutreffen.

Tabelle I gibt eine Zusammenstellung des von mir untersuchten Pflanzenmaterials.

Der zweite Teil der Arbeit geht aus von einer Beobachtung von SEMM, daß verschiedene Pflanzenextrakte auf die rhythmischen Kontraktionen eines Rattenuterus relaxierend wirken.

Einleitend wird eine kurze Vorbemerkung über die elektrophysiologischen Vorgänge bei der Muskelkontraktion bzw. Erschlaffung gegeben.

Die von mir durchgeführten Experimente untersuchen die uterotrope Wirkung weiterer Pflanzenextrakte. Es kann gezeigt werden, daß viele Extrakte eine relaxierende Wirkung auf den Rattenuterus ausüben.

Durch *Solanum tuberosum*-Extrakt wird der Uterusmuskel in eine Kontraktur versetzt.

Ausgehend von diesen Resultaten stellt sich die Frage nach denjenigen Substanzen, welche in den untersuchten Pflanzen für die uterotrope Wirkung verantwortlich zu machen sind.

Die Auswertung von Pflanzenanalysen verwies in erster Linie auf die Alkaloide und ätherischen Öle.

In eigenen Versuchen wird sodann für ätherische Öle, wie Thymol, Menthol, Carvon u. a. eine spasmolytische Wirkung auf den isolierten Rattenuterus nachgewiesen.

Für die relaxierenden Eigenschaften einiger untersuchter Pflanzen konnte keines der bekannten Spasmolytica verantwortlich gemacht werden. Später wird erkannt, daß eine im Pflanzenreich relativ häufig

vorkommende Substanz, die Phytinsäure, die Fähigkeit besitzt, die rhythmischen Kontraktionen eines durch Oxytocin erregten Rattenuterus zu unterbrechen. 15 mg reichen dazu aus, während 0,35 mg noch eine deutliche Tonusabnahme des Uterusmuskels bewirken. 7 mg Phytinsäure lösen eine durch Solanum tuberosum-Extrakt (gewonnen aus den Keimen; Verd. 1:2) erzeugte Uteruskontraktur.

Diese Wirkung auf den Rattenuterus kann auch am lebenden Versuchstier nach i. v. Applikation von 8-15 mg Phytinsäure beobachtet werden.

Der Wirkungsmechanismus dieser Substanz ist nicht bekannt. Ob die Phytinsäure über eine Störung des Ionengleichgewichtes, insbesondere durch Beeinflussung des  $\text{Ca}^{+}$ -Spiegels im Tyrodebad bzw. im Blutserum wirkt oder einen direkten Einfluß auf die Uterusmuskulatur ausübt, bedarf noch einer weiteren Klärung.

Im weiteren wird auf die spasmolytischen Eigenschaften bekannter Narcotica wie Äthylalkohol, Äthyläther und Aceton eingegangen.

Zum Schluß wird noch auf einige synthetische Spasmolytica, wie sie in der Geburtshilfe verwendet werden, hingewiesen. Erantin<sup>R</sup>, Escorpal<sup>R</sup>, Monzal<sup>R</sup> u. a. üben einen direkten Einfluß auf die Kontraktionstätigkeit eines isolierten Rattenuterus aus.

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Doktor Richard FIKENTSCHER für die freundliche Überlassung eines Laborplatzes in seiner Klinik danken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Oberarzt Professor Doktor Kurt SEMM für seine wertvollen Anregungen sowie seine großzügige Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit.

Meine Eltern haben mir die Durchführung dieser Arbeit ermöglicht.

## LITERATURVERZEICHNIS

- 1 AMMON, V. und R. DIRSCHERL:  
Fermente, Hormone und Vitamine.  
3. Auflage 1959 Georg Thieme Verlag, Stuttgart.
- 2 ANSELMINO, J. und R. STEWENS:  
Über die Ausschaltung des Wehenschmerzes durch  
Leitungsanästhesie des lumbalen Sympathicus.  
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 10, 198 (1950).
- 3 ASHÄLTER, C.:  
Geburtsbeschleunigung durch Avacan.  
Die Medizinische 36, 1164 (1953).
- 4 BALKEN, W.: Über die klinischen Erfahrungen mit dem Spasmolyti-  
kum Bayer 1355 (Phencarbamid) in der Geburtshilfe.  
Med. Exp. 8, 116 (1963)
- 5 BARLOW, R. B.:  
Introduction to chemical pharmacology.  
Methuen & Co. London 1955 S.165
- 6 BERGER, M.: Untersuchungen über die medikamentöse Relaxation  
des menschlichen Uterus.  
Fortschr. Geburtsh. Gynäk. 16, 1 (1963)
- 7 BERGER, M. u. NEUWEILER, W.:  
Die medikamentöse Relaxation des menschlichen Uterus.  
Proceldings 3. Weltkongreß d. Geburtsh. u. Gynäkol.,  
Wien Bd. 389 (1961)
- 8 BIERBAUM, H.:  
Abkürzung der Geburtsdauer durch das Spasmolyticum  
Efosin.  
Landarzt 31, 848 (1955).
- 9 BURN, J. H.: Practical Pharmacology Blackwell Scientitic  
Publ. Oxford S65 (1952).
- 10 BUTTENBERG, D.:  
Schmerzbekämpfung postoperativ und unter der Geburt  
durch Kombination mit einem Morphin-Antagonisten.  
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 21, 344 (1961).
- 11 D' AMOUR, F. E., BLOOD, F. R.:  
Manual for laboratory work in mammalian physiology.  
The University of Chicago Press, Chicago III

- 12 DALE, H. H.: On some Physiological Actions of Ergot.  
J. Physiol. 34, 163 (1906).
- 13 DUDLEY, H. W.:  
Some Observations on the Active Principles of the  
Pituitary Gland.  
J. Pharm. and Exper. Therap. 14, 295 (1920).
- 14 EICHHOLTZ, F.:  
Lehrbuch der Pharmakologie.  
5. Auflage 1947 Springer Verlag Berlin.
- 15 ENGELHORN, R. und KODAK, R.:  
Pharmakologische Untersuchungen über 1-(p-Äthoxyl-  
phenyl)-1-diäthylamino-3-methyl-3-phenyl-propan-  
hydrochlorid, ein makulotropes Spasmolytikum.  
Arzneim.-Forsch. 12, 178 (1962)
- 16 ENGELHORN, R. und SCHMIDT, C.:  
Vergleichende Untersuchungen über Atropin, Papaverin  
und Monal<sup>R</sup> an einer neuen Methode zur Auswertung  
der Spasmolytica am Uterus der Ratte.  
Arzneim.-Forsch. 6 454 (1956)
- 17 FOGES, A. und R. HOFFSTÄTTER:  
Über Pituitrinwirkung bei post partum-Blutungen.  
Zentralblatt f. Gynäkologie 34, 1500 (1910).
- 18 FREUD, H. W.:  
Über die Beziehungen der Schilddrüse und der Brust-  
drüse zu den schwangeren und erkrankten weiblichen  
Genitalien.  
Dtsch. Zeitschr. f. Chir. 31, 446 (1891).
- 19 FRIED, R. und L. WÜST:  
Über ein oxytocinabbauendes Ferment aus Schweine-  
ovarien.  
Naturwissenschaft. 41, 328 (1954).
- 20 FRIEDRICH: De nova quadam parkus praemat. ff.  
Dis. Rostock 1839
- 21 GERMANN und G. LANGHEINRICH:  
Zwei Fälle von künstlich durch Reizung der Brust-  
drüsenerven eingeleitete Frühabort.  
Beitr. zur Geburtshilfe und Gynäkol. 1, 81 (1853)
- 22 GRAEFE, G.: Chemische Konstitution und biologische Bedeutung der  
Inosite.  
Arzneimittelforschung 3, 304 (1953)

- 23 GROSS, F.: Erfahrungen mit dem Uterusspezif. Spasmolyticum Monzal R.  
Med. Klin. 53, 1956 (1958)
- 24 HAGER, S.: Handbuch der pharmakologischen Praxis.  
2. Neudruck 1949 Springer Verlag Berlin  
Band I, 179.
- 25 HOLLEMANN - RICHTER:  
Lehrbuch der organischen Chemie.  
33. u. 34. Auflage 1947  
Walter de Gryter u. Co. Berlin.
- 26 HOUBEN, J.: Fortschritte der Heilstoffchemie II. Band  
Walter de Gryter u. Co. 1932, Berlin
- 27 HUBER, R.: Die Aufhebung des Oxytocinismus am Uterus der  
gebärenden Frau als Test für geburtsh. Spasmolytica.  
Zschr. f. Geburtsh. u. Gyn. 149, Sonderdruck (1957)
- 28 JUNG, H.: Über die Aktionspotentiale am schwangeren und nicht-  
schwangeren Uterus.  
Pflügers Archiv der gesamt. Physiol. 262, 13 (1955).
- 29 JUNG, H.: Der Einfluß veränderter extracellulärer K-Konzen-  
tration auf das Ruhepotential und die Motilität des  
Uterus.  
Archiv f. Gynäkol. 192, 96 (1959).
- 30 JUNG, H.: Das phasische und tonische Doppelprinzip der Uterus-  
kontraktion.  
Klinische Woche 38, 868 (1960).
- 31 JUNG, H.: Wirkungsweise und Anwendung spasmolytischer Sub-  
stanzen.  
Geburtsh. u. Frauenheilkunde 7, 635 (1962)
- 32 KARRER, W.: Konstitution und Vorkommen der organischen Pflan-  
zenstoffe.  
Birkhäuser 1958 Basel - Stuttgart.
- 33 KEHRER, E.: Physiologische und pharmakologische Untersuchungen  
an den überlebenden inneren Genitalien.  
Archiv f. Gynäkol. 81, 160 (1907).
- 34 KEHRER, F. A.:  
Über die Zusammenziehung des weiblichen Genital-  
traktes.  
Diss. Gießen 1864

- 35 KLEIN, G.: Handbuch der Pflanzenanalysen. Bd. II  
1931 Springer Verlag Wien.
- 36 KNAUS, H.: Physiologie der Zeugung des Menschen.  
W. Maudrich, Wien (1950)
- 37 LING, G. and R. W. GERARD:  
The Influence of Stretch on the Membrane Potential  
of the Striated Muscle Fiber.  
J. of Cellular and Comparat. Physiol. 34, 397 (1949).
- 38 LORAND, S.: Erfahrungen mit dem modifizierten Tokograph.  
Monatszeitschr. f. Gynäkol. 103, 137 (1936).
- 39 LORAND, S.: Die tokographische Einteilung der Wehentypen bei  
normalen und pathologischen Geburten.  
Zentralblatt f. Gynäkol. 61, 1285 (1937).
- 40 LORAND, S.: Über das Wehenschmerzgefühl.  
Zentralblatt f. Gynäkol. 63, 2399 (1939).
- 41 LORAND, S.: Über die äußere Wehenmessung.  
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 4, 278 (1942).
- 42 LORAND, S. und J. ASBOT:  
Über die durch Reizung der Brustwarze angeregten  
reflektorischen Uteruskontraktionen.  
Zentralblatt f. Gynäkol. 74, 345 (1952).
- 43 MAGNUS, R.: Versuche an überlebenden Dünndarm von Säugethieren.  
Pflügers Archiv f. die gesamt. Physiol. 102, 123  
(1904).
- 44 MARTIUS, H.:  
Lehrbuch der Geburtshilfe und Frauenheilkunde.  
6. Auflage 1964, Georg Thieme Verlag Stuttgart.
- 45 MARTIUS, H.:  
Feinmotorische Untersuchungen über die Wirkung  
spasmolytischer Elemente.  
Geburtshilfe und Frauenheilkunde 20, 553 (1960).
- 46 MOLLATH, G.:  
Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die  
wehenerregende und befördernde Wirkung des elek-  
trischen Schröpfkopfes.  
Wiener Medizinische Blätter XIV. Jahrgang, 161 (1891)
- 47 OEHLERT, G.:  
Tokographische Untersuchungen über die Wirkung  
muskulotroper Substanzen auf die Wehentätigkeit des  
Uterus.  
Zschr. f. Geburtsh. u. Gyn. 159, 170 (1962)

- 48 POLANO, O. : Kaiserschnitt und Lumbalanästhesie.  
Münchn. Med. Wochenzeitschr. 55, 1178 (1908).
- 49 RECHENDORF, H. K. :  
Neue Ergebnisse der medikamentösen Geburtshilfe.  
Ther. d. Monats 6, 200 (1961)
- 50 REIFFENSTUHL, G. und MAYER, H. G. K. :  
Die Bedeutung von Librium für die Relaxation des  
menschlichen Uterus.  
Wiener. Med. Wschr. 112, 608 (1962).
- 51 RICHTER - ANSCHÜTZ:  
Chemie der Kohlenstoffverbindungen. Bd. II  
12. Auflage 1935. Leipzig Akademischer Verlag.
- 52 SCANCONI, F. W. :  
Ein neues Verfahren zur Einleitung der Frühgeburt.  
Beitr. zur Geburtshilfe u. Gynäkol. 1, 15 (1953).
- 53 SEMM, K. : Die Standardisierung von Hypophysenhinterlappen -  
Extrakten am isolierten Rattenuterus.  
Archiv. für exp. Path. u. Pharma. 220, 477 (1953).
- 54 SEMM, K. : Die klinische Bedeutung der Oxytocinasebestimmung.  
Klinische Wochenzeitschr. 33, 817 (1955).
- 55 SEMM, K. : Der Abbau von synthetischem Oxytocin.  
Naturwissensch. 44, 424 (1957).
- 56 SEMM, K. : Die Bildungsstätte der Serum Oxytocinase.  
Archiv für Gynäkol. 191, 57 (1958).
- 57 SEMM, K. : Zum Problem der Wehen.  
Münchner Med. Wochenzeitschr. 101, 1090 (1959).
- 58 SEMM, K. : Über die geburtshilfliche Bedeutung von Wehenmitteln.  
Münchner Med. Wochenzeitschr. 101, 1167 (1959).
- 59 SEMM, K. : Der Abbau von Hypophysenhinterlappenhormon durch  
die Phyto-Oxytocinase.  
Naturwissensch. 49, 59 (1962).
- 60 SEMM, K. : Der Abbau von Hypophysenhinterlappenhormon durch  
pflanzliche Enzyme.  
Arzneimittelforschung 12, 252 (1962).
- 61 SEMM, K. : Der Oxytocin-Oxytocinase-Haushalt unter besonderer  
Berücksichtigung des Wehenproblems. 1958
- 62 SEMM, K. : II. Symposium f. Wehenphysiologie u. Pathologie,  
Marburg (1952)

- 63 SEMM, K. : Bedeutung der Serumoxytocinase für die Erhaltung der menschlichen Frucht.  
Internat. Congress, Geries No. 33; Exarpta Mellica  
Fonndatia p. 118 (1961)
- 64 SEMM, K. und J. BERNHARD:  
Zur Diagnostik des plazentaren Stoffwechsels durch  
die Serumoxytocinase-Bestimmung im mütterlichen  
Blut.  
Archiv für Gynäkol. 199, 271 (1963).
- 65 SEMM, K. und J. H. WIENDL:  
Über Oxytocin inaktivierende Gewebsextrakte.  
Zentralblatt für Gynäkol. 84, 1669 (1962).
- 66 SMITH, E. L. :  
The Enzymes, J. B. Sunnes a. K.  
Myrbäck Bd. 1, Teil 2, S 793, N. Y. 1951
- 67 STEPP, W., J. KÜHMANN und H. SCHROEDER:  
Die Vitamine und ihre klinische Anwendung.  
7. Auflage 1952  
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart.
- 68 TUPPY, H. : The Amino - Acid Sequence in Oxytocin.  
Biochem. et Biophys. Acta 11, 449 (1953).
- 69 TUPPY, H. und H. MICHL:  
Über die chemische Struktur des Oxytocins.  
Monatshefte für Chem. 75, 4880 (1953).
- 70 TUPPY, H. und G. NESVADBA:  
Über die Aminopeptidaseaktivität des Schwangeren-  
serums und ihre Beziehung zu dessen Vermögen,  
Oxytocin zu inaktivieren.  
Monatshefte für Chem. 88, 977 (1957).
- 71 TUPPY, H. und E. WINTERSBERGER:  
Reinigung und Eigenschaften der Serum-Oxytocinase.  
Monatshefte für Chem. 91, 1001 (1960).
- 72 VIGENAUD DU, VINCENT and E. A. LAWLERAND:  
The Synthesis of an Octapeptide Amide with the Hor-  
monal Activity of Oxytocin.  
J. Amer. Chem. Soz. 75, 4880 (1953).
- 73 WAIDL, E. und K. SEMM:  
Der Beginn der hypothalamischen Neurosekretion in der  
Fetalzeit.  
Archiv für Gynäkol. 192, 269 (1960).

- 74 WEHNER, C.:  
Die Pflanzenstoffe  
Bd. I u. II (1920-31),  
Fischer Verlag, Jena,  
Ergänzungsband 1935.
- 75 WERLE, E. und G. EFFKEMANN:  
Schnellmethode zur Schwangerschaftsbestimmung.  
Klinische Wochenschr. 19, 717 (1940).
- 76 WERLE, E. und G. EFFKEMANN:  
Über die histaminzerstörende Fähigkeit des Schwangerenblutes.  
Archiv für Gynäkol. 170, 82 (1940).
- 77 WERLE, E. und G. EFFKEMANN:  
Über die oxytocinabbauende Fähigkeit des Schwangerenblutes.  
Archiv für Gynäkol. 171, 286 (1941).
- 78 WERLE, E. und G. EFFKEMANN:  
Zur Kenntnis des Histaminstoffwechsels während der Schwangerschaft.  
Archiv für Gynäkol. 172, 448 (1942).
- 79 WERLE, E., G. HEVELKE und K. BUTHMANN:  
Zur Kenntnis des oxytocinabbauenden Prinzips des Blutes.  
Biochem. Zeitschr. 309, 270 (1941).
- 80 WERLE, E. und L. MAIER:  
Über den Abbau von Oxytocin und Vasopressin durch Milchdrüsenextrakte der Kuh.  
Naturwissensch. 41, 380 (1954).
- 81 WERLE, E. und K. SEMM:  
Methode zur Schwangerschaftsdiagnose mit Bestimmung des Alters der Frucht.  
Archiv für Gynäkol. 187, 106 (1955).
- 82 WERLE, E. und K. SEMM:  
Über die Oxytocinase des Schwangerenblutes.  
Archiv für Gynäkol. 187, 449 (1956).
- 83 ZIMMER, F.; MATIUS, G. und ENGELHORN, K.:  
Der Wirkungsmechanismus der Spasmolytika unter der Geburt.  
Dtsch. med. Wschr. 85, 883 (1960).

## LEBENS LAUF

Am 12.11.1938 wurde ich als Sohn des Gutsinspektors Gerhard Tabor und dessen Ehefrau Angela, geb. Hiel-scher, in Trebnitz/Schlesien geboren.

1944 trat ich dort in die Volksschule ein.

1945 flüchtete ich mit meiner Familie nach Scherchau Kreis Dingolfing in Niederbayern. Hier besuchte ich weiter die Volksschule und anschließend die Oberreal-schule in Landshut.

1958 legte ich dort meine Reifeprüfung ab. Im Winter-semester 1958 begann ich das Studium der Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München.

Im Sommer 1964 legte ich hier das medizinische Staats-examen ab. Im Oktober 1966 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt. Seitdem bin ich als Assistenzarzt auf der internen Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Landshut tätig.



